C. VELICAN

REGLAREA NERVOASĂ A GLANDEI SUPRARENALE

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE

Scanned with OKEN Scanner

C. VELICAN

REGLAREA NERVOASĂ A GLANDEI SUPRARENALE

EDITURA ACADEMIEI REPUBLICII POPULARE ROMÎNE
1956

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Problemele privitoare la fiziopatologia glandei suprarenale constituie unul dintre subiectele cele mai discutate ale medicinei contemporane.

Progresele mari care s-au făcut în acest domeniu în cursul ultimilor ani au dus nu numai la descoperirea de noi hormoni, cu variate acțiuni farmacodinamice și terapeutice, ci și la formularea unor noi concepții în gîndirea medicală. Urmărind literatura de specialitate, observăm că cercetătorii care studiază glanda suprarenală se situează pe două poziții teoretice diferite: unii susțin că ar exista o interrelație autonomă hipofizo-corticosuprarenală, care ar constitui punctul fundamental al patogeniei majorității bolilor cunoscute în patologia umană; alții văd în această interrelație numai un segment al căilor nervoase de reglare a reacțiilor de adaptare-apărare ale organismului.

Monografia scrisă de C. Velican este, după cunoștințele noastre, prima lucrare de sinteză în care se încearcă înmănunchierea datelor mai importante filogenetice, ontogenetice, anatomo-histologice, fiziopatologice și anatomo-clinice, care demonstrează existența unei reglări nervoase a glandei suprarenale. Ea aduce astfel o contribuție la demonstrarea lipsurilor pe care le are interpretarea teoretică a patogeniei bolilor doar pe baza interrelațiilor autonome hipofizo-corticosuprarenale și, în același timp, întărește cu date clinice și experimentale dovada existenței unei patogenii cortico-viscerale în capitolul de patologie legat de glanda suprarenală.

În afară de aceste puneri la punct ale unuia dintre cele mai discutate capitole de patologie, monografia se mai impune și prin faptul că face cunoscută cititorilor valoroasa contribuție pe care a adus-o la lămurirea problemei de mai sus școala romînă de endocrinologie, neurologie și psihiatrie, creată și condusă de academicianul C. I. Parhon. Ea face, de asemenea, cunoscute lucrările făcute în același domeniu de academicienii D. Danielopolu, St. Milcu, Gr. Benetato și O. Sager, membru corespondent al Academiei R.P.R. și alții, în cadrul muncii științifice din Institutele Secțiunii de științe medicale a Academiei R.P.R.

În sfîrșit, monografia mai pune în evidență un mare număr de lucrări originale, prin care C. Velican și-a adus contribuția personală la demonstrarea reglării nervoase a glandei suprarenale. Aceste lucrări se referă la demonstrarea rolului jucat de sistemul nervos în morfogeneza

Scanned with OKEN Scanner

corticosuprarenalei, descrierea formării complexului neuro-epitelial suprarenal în decursul vieții intra- și extrauterine a omului, descrierea apariției unor dispozitive speciale de reglare nervoasă a complexului endocrin cortico-medular, demonstrarea experimentală a rolului jucat de sistemul nervos în reglarea secreției corticosuprarenalei și în sfîrșit demonstrarea rolului pe care îl pot juca tulburările de reglare și coordonare nervoasă în patologia glandei suprarenale.

Prin lucrări de sinteză ca monografia Reglarea nervoasă a glandei suprarenale, *Institutul de terapeutică al Academiei R.P.R. îndeplinește o muncă educativă și de punere la punct a cunoștințelor de bază ale cadrelor medicale din țara noastră.*

Urmînd această cale, viitorii oameni de știință pe care îi formăm în Institutele Secțiunii de științe medicale a Academiei R.P.R., ca și medicii din toate celelalte unități sanitare, vor avea la dispoziție posibilități cît mai bogate de documentare asupra marilor probleme care frămîntă astăzi știința medicală, știință pusă în slujba sănătății omului.

București, mai 1954.

Academician N. GH. LUPU,
Directorul Institutului de terapeutică
al Academiei R.P.R.

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Lucrările noastre privitoare la reglarea nervoasă a glandei suprarenale au fost începute în anul 1946.

Ele erau concepute ca o primă etapă dintr-o cercetare mai vastă asupra interacțiunilor filo- și ontogenetice, normale și patologice, dintre sistemul nervos și glandele endocrine.

Despre primul plan de lucru și despre orientarea din acea vreme a cercetărilor, am relatat într-un memoriu intitulat *Organele endocrine neuro-epiteliale* (447).

In această lucrare am arătat că, ceea ce numim în mod obișnuit glande cu secreție internă sînt, în realitate, organe complexe neuro-epiteliale, alcătuite din parenchimuri independente din punctul de vedere al originii embriologice, al topografiei primitive și al specializării funcționale a celulelor glandulare.

Un astfel de exemplu este complexul hipofizar, format dintr-un lob nervos și un lob epitelial; complexul suprarenal, format din medulara de origine nervoasă și corticala de origine epitelială; complexul simpato-interstițial al glandelor genitale; complexul vago-insular pancreatic, complexul vago-epitelial tiroidian, paratiroidian și timic. Acestea din urmă oferă cel mai tipic exemplu la unele păsări, unde paraganglionul carotidian se dezvoltă în centrul paratiroidei, alcătuind un organ întru totul asemănător suprarenalei de la mamifere.

In linii mari, am încercat să sintetizăm cîteva aspecte mai caracteristice din dezvoltarea și evoluția filogenetică și ontogenetică a complexelor endocrine neuro-epiteliale, privitoare la apariția mugurilor epiteliali și paraganglionari, la trecerea lor de la forma veziculo-tubulară la forma compactă, la asocierea neuro-epitelială, la apariția unor structuri noi și a unor caracteristici evolutive morfofuncționale.

Toate aceste date se găsesc menționate în memoriul mai sus amintit.

Numeroasele ipoteze cuprinse în această lucrare necesitau verificări experimentale, clinice și morfogenetice. De aceea, am trecut de la încercările de sinteză la investigațiile analitice și am ales suprarenala ca fiind organul endocrin cel mai demonstrativ, spre a studia, sub variate aspecte, care este substratul funcțional al acestei asociații neuro-epiteliale.

Scanned with OKEN Scanner

La început, cercetările noastre s-au limitat la observații morfogenetice; apoi aceste observații au fost completate cu lucrări privitoare la structura morfofuncțională a glandei, cu lucrări privitoare la rolul jucat de sistemul nervos în reglarea secreției hormonilor corticosuprarenali și, în sfîrșit, cu lucrări privitoare la interrelațiile clinice dintre sistemul nervos și glanda suprarenală.

Nu am avut posibilitatea de a aprofunda decît anumite capitole, foarte limitate, și de aceea, în vederea alcătuirii unei lucrări de sinteză, am completat investigațiile noastre cu un mare număr de cercetări publicate în literatura de specialitate.

Fiind vorba de o lucrare de sinteză care încearcă să demonstreze existența unei reglări nervoase a glandei suprarenale sub variatul aspect al rolului jucat de sistemul nervos în formarea, dezvoltarea, funcționarea și patologia glandei suprarenale, monografia are cu siguranță numeroase lipsuri. Ele privesc atît documentarea bibliografică și modul de prezentare, cît și unele orientări teoretice.

Incercînd a sintetiza într-un spațiu cît mai redus un număr cît mai mare de fapte, am dat uneori o importanță prea mare prezentării rezultatelor în dauna discutării lor critice.

Cu toate aceste lipsuri, monografia oferă materialul necesar cunoașterii mecanismului nervos de secreție a hormonilor suprarenali și, într-o măsură mai limitată, materialul necesar cunoașterii mecanismului nervos de acțiune a hormonilor secretați.

Ea aduce, astfel, unele contribuții la înțelegerea fiziologiei normale și patologice a glandei sus menționate, la cunoașterea mai amănunțită a etiopatogeniei afecțiunilor care se însoțesc de tulburări în secreția hormonilor medulo- și corticosuprarenali și, consecutiv, la aplicarea unei terapeutici preventive sau curative mai științifice.

In același timp, ea poate deschide orizonturi pentru investigații mai rodnice și mai amănunțite în acest domeniu.

Incercînd să demonstrăm reglarea nervoasă a glandei suprarenale, noi aducem o contribuție limitată la marea problemă a interrelațiilor neuro-endocrine.

Sperăm că efortul nostru va fi un îndemn spre a se publica lucrări de sinteză asupra reglării nervoase și a celorlalte glande endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

I. ISTORIC

Glandele suprarenale au rămas, probabil, necunoscute în antichitate, existența lor nefiind menționată în nici o lucrare din acele vremuri.

Ele au fost descrise pentru prima dată de către cercetătorul italian Bartholomeus Eustachius Sanctoseverinatus. Lucrarea lui se intitula: *Opuscula anatomica. De glandulis quae renibus incumbunt.* Ea a apărut în timpul Renașterii în anul 1563.

În veacurile al XVII-lea și al XVIII-lea, observațiile făcute de Eustachius, pe cadavrele de om, sînt completate cu numeroase amănunte topografice noi.

Prima lucrare în care se încearcă clarificarea rolului suprarenalelor în organism datează din anul 1641. Autorul ei, Bartolino, a constatat că în suprarenalele de om există o cavitate mare centrală, în care se adună un lichid de o culoare asemănătoare cu a bilei. Cercetătorul italian crede că acest lichid ar fi format în ficat, splină și în sînge și că, neputînd fi în întregime eliminat prin rinichi, el se adună în cavitatea centrală a suprarenalelor, care ar avea funcții epuratorii.

Foarte importantă pentru acele vremuri este lucrarea făcută în anul 1656 de către Wharton. Studiind anatomia suprarenalelor și fiind impresionat de bogăția legăturilor nervoase ale glandelor, el descrie amănunțit nervii care, după părerea lui, „vin și pleacă" de la organul endocrin.

Interesul creat de aceste lucrări devine din ce în ce mai mare, așa încît în anul 1716 Academia de științe din Bordeaux instituie un premiu pentru cel mai bun răspuns la întrebarea: „Care este semnificația funcțională a glandelor suprarenale?" Montesquieu, raportorul acestui concurs, a constatat că nici unul dintre răspunsuri nu a meritat să fie premiat.

În veacul al XIX-lea apar tot mai multe lucrări avînd ca subiect glanda suprarenală. În prima jumătate a acelui secol apar primele studii de histologie, semnate de Pappenheim (1840), Oestrelen (1843), Müller (1844) și Ecker (1846).

Giovani Müller este cel dintîi cercetător care a afirmat că sîngele aduce în suprarenale substanțe speciale, care sînt prelucrate de către celulele glandulare și eliminate în circulația generală. În lucrarea lui

Ecker, intitulată *Structura suprarenalei la om şi la patru clase de vertebrate,* se atrage atenţia asupra prezenţei constante a grăsimilor în stratul extern al suprarenalei.

Tot în acele vremuri Leydig (1853), impresionat de bogăţia trunchiurilor nervoase care pătrund în glandele suprarenale şi de legăturile anatomice ale acestor organe cu plexurile nervoase abdominale, propune pentru suprarenală denumirea de „glandă nervoasă" (Nervendrüse).

Prima lucrare de sinteză, privind anatomia, volumul, consistenţa, structura microscopică, vasele, nervii şi limfaticele suprarenalei, a părut în anul 1855 şi e datorită lui Winslow. De la acelaşi cercetător englez a rămas şi denumirea de „sistem nervos simpatic".

În anul 1855 se pune fundamentul studiilor clinice şi anatomo-patologice privind suprarenala. În acel an a apărut lucrarea lui Thomas Addison, intitulată: *On the Constitutional and Local Effects of Diseases of the Suprarenal Capsules.* În această lucrare a fost descrisă afecţiunea cunoscută în zilele noastre sub denumirea de *boala lui Addison.*

Deschizînd, acum un veac, un nou capitol în patologia umană, cercetătorul englez a făcut o prezentare amănunţită a tabloului clinic şi anatomo-patologic al bolii, insistînd în mod amănunţit asupra tulburărilor nervoase. Observînd că leziunile tuberculoase nu se limitează numai la suprarenale, ci se întind şi la ganglionii plexului solar, care vin în contact direct cu glandele bolnave, Addison se întreabă dacă o mare parte a tulburărilor clinice nu ar fi datorite participării sistemului nervos în producerea procesului morbid, pe care el l-a denumit atunci *bronzed skin.*

Memoriul lui Addison a atras atenţia lui Brown-Séquard, care era preocupat de mai mulţi ani de lămurirea unor probleme legate de fiziologia suprarenalelor.

În anul 1856, el publică prima lucrare de investigaţie experimentală, în care se demonstrează că suprarenalectomia bilaterală la cîini, pisici, iepuri, cobai şi şoareci este urmată de moartea animalelor. El face legătura între simptomatologia clinică descrisă de Addison la oamenii care au sucombat prin leziuni distructive masive ale suprarenalelor şi între semnele observate de el la numeroasele animale care au murit în urma suprarenalectomiei bilaterale.

Doi ani mai tîrziu (1858) Brown-Séquard formulează teoria rolului antitoxic al suprarenalelor. Ea se bazează pe observaţia că sîngele animálelor suprarenalectomizate este toxic pentru animalul de aceeaşi specie operat recent, în timp ce sîngele unui animal normal transfuzat animalului fără suprarenale prelungeşte durata supravieţuirii acestuia. Pe baza acestor observaţii, fiziologul englez crede că suprarenalectomia este urmată de acumularea în sînge a unor substanţe toxice care omoară animalele operate în timp ce la animalele normale aceste substanţe toxice sînt neutralizate de către celulele glandelor suprarenale.

Tot în anul 1858, Vulpian semnalează că suprafaţa de secţiune a suprarenalelor ia o culoare verde sub acţiunea percloruri de fier şi că sîngele care părăseşte glanda prezintă aceeaşi reacţie. Aceasta a fost

prima dovadă concludentă că organul endocrin sus-menţionat îşi varsă produsul de secreţie direct în sînge.

Astfel, încă de la jumătatea secolului trecut, în epoca în care lucrările lui Claude Bernard puneau bazele fiziologiei generale a glandelor cu secreţie internă, Addison a fundamentat capitolele de clinică şi anatomie patologică privind suprarenala, iar Brown-Séquard a fundamentat capitolele de fiziopatologie şi medicină experimentală privind aceeaşi glandă.

Lucrările lui Claude Bernard, Brown-Séquard, Addison, Vulpian şi alţii, apărute acum un veac, au permis lărgirea considerabilă a cîmpului investigaţiilor privind embriologia, anatomia comparată, histologia şi patologia glandei suprarenale.

Pe tărîm embriologic, Von Brünn deschide, în anul 1872, seria lucrărilor referitoare la originea ecto- sau mezodermică a parenchimului endocrin.

Cercetătorii care pătrund în acest domeniu de investigaţii se împart cu timpul în două grupe. Unii susţin că atît corticala, cît şi medulara, iau naştere din epiteliul celomic şi sînt, deci, de origine mezodermică. Alţii susţin că numai corticala se formează din mezoderm, iar medulara ar proveni din creasta neurală şi ar fi, deci, de origine ectodermică.

Punctul de vedere „unicist" a dăinuit, prin lucrări sporadice, pînă la teza lui Goormaghtigh, din anul 1921. Această lucrare a fost ultima contribuţie adusă teoriei originii comune a celor două parenchimuri glandulare care constituie suprarenala. De atunci nu s-a mai contestat originea nervoasă a medularei şi a paraganglionilor simpatici, aşa cum a fost dovedită prin lucrările lui Ivanov.

Investigaţiile de anatomie comparată au fost începute de Rathke în anul 1827 şi continuate în special de Balfour (1877) şi Kölliker (1888).

Balfour semnalează la peştii selacieni dispoziţia izolată a organelor care ar corespunde corticalei şi medularei din suprarenala de mamifer. El mai arată că aceste organe au o dispoziţie metamerică, fiind situate de-a lungul vaselor mari şi uneori chiar în pereţii acestor vase.

Numeroase observaţii făcute apoi în acest domeniu au demonstrat că la vertebratele cele mai inferioare, parenchimurile glandulare, care ar corespunde corticalei şi medularei din suprarenala de om, sînt complet separate în tot cursul vieţii animalului respectiv. La vertebratele mai superioare (amfibieni, reptile), ele au tendinţa de a se juxtapune, la vertebrate şi mai superioare ele au tendinţa de a se întrepătrunde (păsări) şi, în sfîrşit, la mamifere ele alcătuiesc un organ complex biglandular, neuro-epitelial, cu o formaţiune centrală, „medulara" şi cu o formaţiune periferică, „corticala". Această evoluţie filogenetică este în parte repetată şi în cursul evoluţiei ontogenetice.

Lucrările de histologie încep cu descrierea celulelor medulare de către Henle, în 1865. El a demonstrat că sub acţiunea sărurilor de crom şi a acidului cromic, aceste celule se colorează în galben-maron, din care cauză Stilling (1890) le-a denumit „cromofile", iar Kahn (1898), „cromafine". Ultima denumire este deseori întrebuinţată şi în zilele noastre.

In anul 1866, Holm şi Moers descriu pentru prima dată prezenţa unor ganglioni nervoşi între celulele medulosuprarenalei. In acelaşi an Arnold semnalează prezenţa a trei zone distincte în corticosuprarenală, zone care au fost denumite de la periferie spre centru „glomerulată", „fasciculată" şi „reticulată". Kölliker, Bogdanov, Babeş, Bogomoleţ şi alţii descriu ulterior diversitatea aspectelor histopatologice ale acestor zone, demonstrînd marea variabilitate microscopică a parenchimului corticosuprarenal în diferite stări normale şi patologice. În 1882, Gottschau arată că la nivelul zonei glomerulate s-ar dezvolta un strat generator care determină creşterea centripetă a cordonului celular în direcţia medularei. Guarnieri şi Magini, în 1888, emit ipoteza conform căreia acest cordon celular, care se întinde de la zona glomerulată la zona reticulată, ar reprezenta unitatea morfo-funcţională a corticosuprarenalei. Prezenţa lipidelor în celulele acestor cordoane glandulare atrage atenţia unui mare număr de cercetători şi se studiază din ce în ce mai amănunţit variaţiile cantitative legate de fiziopatologia glandei. Keiserling, în anul 1895, demonstrează birefringenţa acestor lipide.

Tot în acel timp, în anul 1894, Doghiel publică prima şi cea mai importantă cercetare privind inervaţia suprarenalei. Cercetătorul rus descrie fibrele excito-secretorii demonstrînd că ele sînt de tip preganglionar, precum şi prezenţa unor corpusculi senzitivi de tip Meissner în parenchimul glandular. El a fost impresionat de bogăţia extraordinară de terminaţiuni nervoase din medulosuprarenală, afirmînd că această glandă conţine o cantitate atît de mare de ţesut nervos, încît elementele endocrine trec pe planul al doilea.

Cercetările de fiziologie sînt deosebit de importante.

Pe primul plan trebuie menţionate observaţiile experimentale cuprinse în lucrarea publicată de Olivier şi Schäfer, în anul 1894. Ele demonstrează că extractul de suprarenală, injectat în venă în doze netoxice, determină apariţia unor semne identice celor obţinute prin excitarea sistemului nervos simpatic. Se arată astfel, pentru prima dată în istoria medicinei, acţiunea simpatomimetică a unui produs glandular. Aceleaşi rezultate au fost obţinute de cercetătorii mai sus menţionaţi şi după injectarea de sînge recoltat din vena centrală a suprarenalei.

Doi ani mai tîrziu (1896), Szymonowicz şi Cybulski aduc noi contribuţii de valoare la lămurirea acestor observaţii. Ei pun în evidenţă acţiunea hipertensivă a extractului suprarenal şi dovedesc că este vorba de o acţiune specifică, întrucît nu poate fi obţinută cu extractul altei glande cu secreţie internă.

Aceste lucrări au creat fiziologilor de la sfîrşitul veacului trecut posibilitatea de a se orienta pe un drum mai precis de cercetare, antrenînd în investigaţiile lor şi chimişti de valoare.

Drept urmare, în anii 1901 şi 1902 Takamin şi Aldrich izolează din extractul de suprarenală un principiu vasoconstrictor şi hipertensiv. Takamin descoperă acest corp sub formă cristalizată şi îi dă numele de „adrenalină", iar Aldrich îi stabileşte formula chimică, care cuprinde $C_9H_{13}NO_3$. In anul 1903, Friedmann şi Stoltz reuşesc să sintetizeze hormonul medulosuprarenal şi să-l pună la dispoziţia medicilor practicieni.

Scanned with OKEN Scanner

Adrenalina reprezintă, în istoria medicinei, primul hormon care a fost izolat, căruia i s-a determinat compoziția chimică, care a fost sintetizat și întrebuințat apoi în scop terapeutic și în cadrul cercetărilor experimentale.

Plecînd de la aceste descoperiri importante și de la datele, existente în acele vremuri, privitoare la anatomia și fiziologia sistemului nervos, date fundamentate de lucrările făcute de Haller (1757), Bichat (1800), Remak (1838), Cerevkov (1882), Gaskell (1885), Behterev (1886) și alții, numeroși cercetători au investigat mecanismul de producere al secreției de adrenalină.

In ordine cronologică, lucrările publicate de Dreyer, Pende, Biedl, Ceboksarov, Asher, Von Anrep, Elliott, Cannon, Stewart și Rogoff, Houssay și Molinelli, Danielopolu. Tournade și Chabrol și alții demonstrează că trecerea adrenalinei din celulele medulosuprarenalei în sînge se face sub control nervos și că splanchnicul reprezintă nervul excito-secretor. Aceleași lucrări mai precizează topografia centrilor adrenalino-secretori, a căilor aferente și eferente, precum și condițiile fiziologice și patologice de funcționare.

Prima dovadă experimentală a descărcării secreției de adrenalină în circulația generală, sub acțiunea excitării splanchnicului, a fost adusă de Dreyer în anul 1899.

Patru ani mai tîrziu, Pende (1903) publică o lucrare importantă nu numai prin bogăția de date și observații experimentale, ci și prin problemele ridicate de rezultatele cercetărilor sale. Endocrinologul italian demonstrează că rezecția splanchnicului sting și extirparea ganglionului semilunar de aceeași parte sînt urmate, după 1—2 săptămîni, de modificări morfologice importante atît în medulo- cît și în corticosuprarenală. Dacă se extirpă și ganglionul celiac, aceste modificări se accentuează, și după o lună de zile se poate constata o atrofie impresionantă a celulelor medularei de partea unde s-a făcut secționarea nervului excito-secretor. În corticala aceleiași suprarenale se mai poate observa dezvoltarea unei scleroze difuze perivasculare și pericordonale. Pende mai arată că dacă se face, în același timp operator, suprarenalectomie unilaterală și rezecția splanchnicului glandei rămase în organism, animalul moare ca și cum ar fi fost lipsit de cele două suprarenale. Dacă denervarea se face la un anumit interval de timp de la extirparea uneia dintre glande, animalul rămîne în viață în condiții apropiate de normal.

Lucrările făcute de Ceboksarov între anii 1910 și 1915 sînt de asemenea de o deosebită valoare. Studiind nervii secretori ai suprarenalei, el întreprinde numeroase investigații experimentale, care îi dau posibilitatea să formuleze, printre altele, următoarele concluzii:

1. Nervul splanchnic reprezintă nervul secretor al suprarenalei.
2. Excitarea nervului splanchnic printr-un curent de inducție determină creșterea adrenalinei în sîngele venos al glandei.
3. Secționarea sau ligaturarea splanchnicului este urmată de o scădere importantă a secreției de adrenalină.
4. In cursul excitării splanchnicului cu un curent de inducție, se produce atît o creștere a eliminării adrenalinei din celulele medularei în circulația generală cît și o acumulare mărită a acestui hormon în interiorul elementelor cromafine.

Completînd aceste observaţii şi reluînd ipoteza lui Lepine, formulată în anul 1898, Lichtwitz (1908) susţine că adrenalina circulă nu numai prin intermediul vaselor sanguine, ci şi în interiorul trunchiurilor nervoase.

Astfel lucrările apărute în primul deceniu al veacului nostru au demonstrat că există o reglare nervoasă a secreţiei suprarenalei şi că splanchnicul reprezintă nervul excitosecretor al glandei. De atunci şi pînă astăzi nu s-a adus nici o dovadă clinică şi experimentală concludentă, care să arate că secreţia de adrenalină s-ar produce în afara controlului nervos. Plecîndu-se de la lucrările mai sus menţionate, s-a putut stabili cu mai multă precizie care este mecanismul nervos al secreţiei de adrenalină.

Astfel investigaţiile publicate de Kahn între anii 1911 şi 1917 demonstrează că dacă se face o înţepătură în planşeul ventriculului al patrulea, după tehnica lui Claude Bernard, se produce o scădere a cantităţii de granulaţii cromafine din celulele medulosuprarenalei. În acelaşi timp apar semne care indică descărcarea unei cantităţi importante de adrenalină în circulaţia generală.

Elliott face observaţii asemănătoare după puncţia bulbară şi constată că dacă s-au secţionat splanchnicii, nu se mai produce descărcarea de adrenalină în circulaţia generală.

Mayer, Kahn şi alţii mai demonstrează că după secţionarea splanchnicilor nu mai apare nici hiperglicemia, care se produce ca urmare a traumatizării planşeului ventriculului al patrulea.

Aceste date au permis să se precizeze existenţa centrilor adrenalino-secretori în bulb şi în protuberanţă, precum şi faptul că prelungirile celulelor acestor centri coboară prin măduva spinării, ies prin rădăcinile anterioare de la D_4 la L_1 şi călătoresc fără întrerupere prin splanchnici, pînă la nivelul elementelor cromafine.

Stewart şi Rogoff descriu, în anul 1917, existenţa unui centru adrenalino-secretor situat în măduva spinării, deasupra perechii a III-a toracice, apoi Houssay şi Molinelli, în 1925, menţionează existenţa unui centru hipotalamic. În teza lui Molinelli din anul 1926 încep să fie sintetizate cunoştinţele acumulate timp de peste trei decenii, referitoare la reglarea nervoasă a suprarenalei. În aceeaşi lucrare, cercetătorul italian aduce şi numeroase contribuţii personale, dintre care cea mai importantă este aceea a demonstrării existenţei unui centru adrenalino-secretor situat în scoarţa cerebrală. Zece ani mai tîrziu, în 1936, Hoff şi Green demonstrează experimental, pe pisici, faptul că stimularea lobului frontal este urmată de o importantă secreţie de adrenalină.

Aceste cercetări au permis să se vorbească din ce în ce mai mult despre posibilitatea producerii unei „descărcări reflexe" a hormonului medulosuprarenal.

Astfel încă din anul 1917, Roger, producînd embolii cerebrale prin injecţie de pulbere de licopodiu în artera carotidă, constată apariţia unei hiperadrenalinemii „reflexe".

Heymans şi Ladon publică în 1926 o lucrare, în care arată că se poate obţine o descărcare „reflexă" de adrenalină pe un animal cu cap izolat, legat de trunchi numai prin conexiunile nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

De o importanţă deosebită sînt lucrările făcute de Cannon între anii 1911 şi 1915. Studiind motricitatea digestivă, el a observat că pisica în experienţă prezenta, sub influenţa fricii, o inhibiţie prelungită a motilităţii intestinale. Intuind faptul că acest traumatism psihic se însoţeşte de o descărcare de adrenalină în circulaţia generală, care ar determina inhibiţia mişcărilor tubului digestiv, fiziologul englez a făcut următoarea experienţă de control. Sub anestezie locală a introdus un cateter prin vena femurală, pînă la nivelul locului de vărsare a venelor suprarenale. A recoltat prin cateter o primă priză de sînge, care injectată unui alt animal nu a determinat nici o modificare deosebită a frecvenţei pulsului şi a tensiunii arteriale. Apoi Cannon a pus pisica în prezenţa unui cîine agresiv şi a recoltat din nou sînge prin cateter. Injectarea acestui sînge a determinat apariţia tuturor semnelor care indicau că sub acţiunea fricii s-a produs o descărcare de adrenalină. Astfel s-a demonstrat experimental rolul traumatismelor psihice în producerea unei hipersecreţii de adrenalină.

În anul 1926, Averianov şi Medvedeva aduc, de asemenea, contribuţii importante la lămurirea acestui mecanism reflex adrenalino-secretor. Averianov a reuşit să producă o hipertensiune arterială adrenalinică de origine reflexă, iar Medvedeva a obţinut, tot printr-un mecanism reflex, o hiperglicemie adrenalinică.

Mai tîrziu, Zubkov şi Zilov (1931), Pribîtkova (1936), Kuzmenko (1938), Fedder şi Cernov (1941) şi alţii demonstrează că se poate produce o hipertensiune arterială reflex-condiţionată, folosindu-se adrenalina ca excitant absolut.

Această ultimă orientare, care este cea mai valoroasă pentru o justă înţelegere a reglării nervoase a glandei suprarenale, a avut la bază contribuţiile importante aduse fiziologiei de către Pavlov.

Încă din anul 1897, cu prilejul lecţiilor sale privind funcţionarea glandelor digestive, Pavlov a arătat că scoarţa cerebrală este informată în mod continuu asupra variaţiilor mediului înconjurător, prin intermediul terminaţiilor periferice ale nervilor organelor de simţ, iar asupra variaţiilor mediului intern prin receptorii fiecărui organ şi ţesut, prin terminaţiile fibrelor centripete, care au şi ele o specificitate a excitabilităţii. Savantul rus a demonstrat unitatea dintre organism şi mediu, arătînd că schema legăturilor nervoase stă la baza interacţiunilor reciproce dintre aceşti factori. Aceste interacţiuni se realizează, în mare măsură, prin intermediul legăturilor temporare care se formează în organul care s-a dezvoltat cel mai mult în cursul evoluţiei filogenetice pentru a regla adaptarea organismului la mediul extern şi anume: scoarţa cerebrală. Arătînd valoarea deosebită a mecanismului reflex pentru înţelegerea funcţionării diferitelor organe şi sisteme, Pavlov a mai subliniat importanţa aşa-numiţilor excitanţi indiferenţi şi a factorilor psihici în patologie.

Lucrările lui Pavlov, care au demonstrat unitatea mecanismului neuro-umoral în reglarea homeostaziei şi a reacţiilor de adaptare la mediu ale organismului, au avut o mare importanţă pentru înţelegerea interrelaţiilor dintre sistemul nervos şi glandele endocrine. Plecînd de la fundamentul creat de aceste lucrări, elevii marelui fiziolog rus, Petrova, Usievici, Asratian, Bikov, Ivanov-Smolenski, Valikov, Zevald, Deriabin, Gzgzian, Kriajev, Danilov,

Scanned with OKEN Scanner

Vasiliev, Izerghina, Pavlova şi alţii au demonstrat că după extirparea parţială sau totală a anumitor glande endocrine apar modificări profunde în activitatea nervoasă superioară. Se remarcă în special predominanţa în scoarţa cerebrală a proceselor de inhibiţie faţă de cele de excitaţie. Mai recent, Krasnogorski, Panferov şi Sastina au demonstrat că reflexele condiţionate prezintă modificări importante în cursul disfuncţiilor glandelor cu secreţie internă. Asupra acestor date vom reveni mai pe larg în cuprinsul lucrării.

Privitor la interrelaţiile dintre sistemul nervos şi glanda suprarenală, menţionăm că, în afara lucrărilor care au demonstrat reglarea nervoasă a secreţiei de adrenalină, au apărut şi lucrări care au studiat acţiunea adrenalinei asupra centrilor nervoşi superiori. La început ele au avut un caracter pur morfologic, cum ar fi datele publicate în 1924 de către Ide. Ele demonstrează că injecţia de adrenalină la iepure este urmată de apariţia unor leziuni importante în ganglionii cerebro-spinali şi viscerali. Se remarcă în special aspecte de tigroliză, hipercromatoză şi dispariţia membranei nucleare. Leziunile cele mai accentuate se întîlnesc la nivelul plexului solar.

In acelaşi domeniu de investigaţii privind reglarea nervoasă a secreţiei medulosuprarenalei, menţionăm că în anul 1923 cercetătorii sovietici Skavera şi Kuznețov au demonstrat că, în afară de adrenalină, s-ar mai elibera în circulaţie şi un alt produs de secreţie al celulelor cromafine. Ar fi vorba de o substanţă care în comparaţie cu adrenalina este mai intens vasoconstrictoare şi cardio-acceleratoare. Mai tîrziu Bacq, Greer şi colaboratori, Von Euler şi alţii identifică această substanţă cu *noradrenalina*. Este vorba de un precursor imediat al adrenalinei deosebindu-se chimic de ea prin lipsa unui metil. Începînd din anii 1937—1940 s-a deschis, astfel, un nou capitol de investigaţii privind fiziologia medulosuprarenalei şi a reglării ei nervoase.

Cercetările extrem de numeroase privind fiziologia medulosuprarenalei, apărute în intervalul dintre anii 1900 şi 1930, au dovedit că adrenalina joacă un rol important ca intermediar al reglării şi coordonării nervoase superioare a reacţiilor de adaptare ale organismului la mediu.

In acelaşi timp, s-a demonstrat că adrenalina nu poate întreţine în viaţă animalele suprarenalectomizate, că nu poate fi întrebuinţată ca o terapeutică de substituţie. De altfel, lucrările făcute la începutul acestui veac, de către Biedl, Swale, Vincent, Houssay şi Lewis şi alţii, au demonstrat că animalul căruia i se distruge medulosuprarenala printr-un chiuretaj intraglandular continuă să trăiască în condiţii apropiate de normal. De asemenea, încercările de a se întrebuinţa adrenalina în tratamentul bolii lui Addison nu au fost încununate de succes.

Toate aceste date au determinat pe mulţi cercetători să-şi îndrepte atenţia asupra corticosuprarenalei. Acest parenchim glandular s-a dovedit a fi absolut indispensabil vieţii şi nu se cunoştea încă în mod satisfăcător rolul său fiziologic.

In a treia şi a patra decadă a veacului nostru, lucrările referitoare la fiziopatologia corticosuprarenalei au devenit extrem de numeroase şi re-

zultatele lor au dus nu numai la crearea de capitole noi în patologie și terapeutică, ci și la formularea de concepții noi în medicină.

La începutul acestor investigații, unii cercetători (Abelous, Langlois și alții) au continuat să susțină ipoteza lui Brown-Séquard asupra rolului antitoxic al glandei. Rezultatele experimentale au depășit în scurtă vreme acest punct de vedere.

Alți cercetători, impresionați de bogăția în grăsimi a corticosuprarenalei, au insistat mai mult asupra rolului jucat de parenchimul glandular mai sus menționat în metabolismul colesterolului și al lipidelor în general (Bernard și Bigart, Mulon, Babeș, Chauffard, Bogomoleț și alții).

În sfîrșit un alt grup de cercetători, lucrînd cu tehnici biochimice mai perfecționate, au reușit să dovedească existența în corticosuprarenală a unor hormoni steroidici avînd la bază nucleul ciclo-pentano-fenantrenului. După predominanța acțiunii lor metabolice, acești hormoni au fost denumiți mineralocorticoizi, glucocorticoizi și androgeni (Hartman, Stewart și Rogoff, Swingle și Pfiffner, Grădinescu și Santa, Verzar, Kendall, Reichstein și alții).
Verzar, Kendall, Reichstein și alții).

Aceste cercetări au avut rezultate practice deosebit de importante.

Încă din anul 1919 savantul romîn Parhon prepară un extract lipidic de corticosuprarenală, cu care obține rezultate terapeutice remarcabile în tratamentul unor boli endocrine și mintale.

În anul 1923, Bermann demonstrează că extractul de corticosuprarenală poate avea o acțiune directă asupra sistemului nervos, determinînd o predominanță a stării de excitație a creierului. Drept urmare, animalele deveneau foarte iritabile, prezentînd și o accentuată instabilitate musculară.

Preparînd un extract de corticosuprarenală în soluție de NaCl 0,8% Hartman reușește, în anul 1927 să prelungească considerabil, prin injectarea acelui extract, durata supraviețuirii pisicilor suprarenalectomizate bilateral. Cercetătorul american demonstrează ulterior că extractul de corticosuprarenală conține un principiu activ, pe care îl numește „cortina". Formula chimică a acestui hormon este stabilită în anul 1934 de către Kendall (C_{20} H_{30} O_5) care a obținut și forma cristalizată a cortinei. Tehnicile de extracție erau însă foarte anevoioase, fiind necesare, de exemplu 1 000 kg suprarenale de la aproximativ 20 000 de bovine, pentru a se obține un reziduu de 0,06 kg. Perfecționarea metodelor de fracționare a permis izolarea a zeci de steroizi corticosuprarenali, dar numai puțini s-au dovedit a fi biologic activi. Dintre ei au căpătat o folosire mai largă „corticosteronul", izolat de Reichstein și mai ales „dezoxicorticosteronul", preparat de același mare biochimist. Tot Reichstein împreună cu Steiger reușește, în 1937 să sintetizeze dezoxicorticosteronul, plecînd de la colesterină sau stigmasterină. Acest hormon a căpătat pînă la sfîrșitul celei de a patra decade a veacului nostru o largă întrebuințare clinică și experimentală. El a constituit tratamentul cel mai bun al insuficiențelor corticosuprarenale, în general, și al bolii lui Addison în special. În cursul ultimilor ani, un alt hormon preparat de Kendall și cunoscut sub denumirea de „cortizon" s-a dovedit a fi cel mai activ dintre produșii

Scanned with OKEN Scanner

de secreţie corticosuprarenali, cunoscuţi pînă în zilele noastre. El reprezintă hormonul cu cea mai vastă şi mai variată acţiune terapeutică din istoria medicinei.

Strîns legate de cercetările privind fiziopatologia corticosuprarenalei sînt investigaţiile care au urmărit interacţiunea hormonală dintre această glandă şi lobul anterior al hipofizei.

În anul 1930 Smith a demonstrat experimental că hipofizectomia este urmată de o atrofie a corticosuprarenalei şi că această involuţie poate fi împiedicată dacă se administrează extract de lob anterior hipofizar.

În lucrări apărute în anii următori, Collip, Anderson şi Thomson, Anselmino, Hoffmann şi Hérold, Evans Simpson şi Sayers şi alţii dovedesc că lobul anterior al hipofizei secretă un hormon care stimulează elaborarea de substanţe biologic active în celulele corticosuprarenalei. S-a arătat apoi că aşa-numita „corticostimulină" hipofizară sau ACTH determină o creştere a secreţiei hormonilor glucocorticoizi, elaboraţi, se pare, la nivelul zonei fasciculate. Un alt produs de secreţie hipofizar, asemănător sau chiar identic cu hormonul de creştere, ar potenţa producerea de hormoni androgeni suprarenali, secretaţi probabil la nivelul zonei reticulate. Toate aceste date vor fi discutate mai pe larg în cuprinsul lucrării.

Investigaţiile clinice privind suprarenala au fost continuu influenţate de rezultatele cercetărilor biochimice şi experimentale.

Reluînd observaţiile lui Addison şi ipoteza lui privitoare la rolul leziunilor asociate ale sistemului nervos în patogenia insuficienţei glandulare, o serie de cercetători au susţinut încă de la sfîrşitul veacului trecut aşa-numita „teorie nervoasă a bolii lui Addison" (Jaccoud, Lancereaux, Raynaud, Chauffard şi alţii). Eulenberger şi Guttmann, de exemplu, menţionează că din 20 de necropsii de addisonieni, în 18 cazuri găsesc leziuni distructive ale plexului solar. Klippel vorbeşte în lucrările sale despre o „encefalopatie addisoniană". Aceste date arată că încă de la sfîrşitul secolului trecut clinicienii au făcut legătura dintre fiziopatologie şi semnele anatomo-clinice ale insuficienţei suprarenale, punînd un accent deosebit asupra tulburărilor rezultate din leziunile concomitente ale formaţiunilor nervoase juxtaglandulare.

În afara acestor date clinice numeroase observaţii necroptice au venit să întărească dovada că între creier şi suprarenală există interrelaţii foarte strînse. Între anii 1890 şi 1910 au fost publicate zeci de cazuri de aplazie a suprarenalelor la anencefali, hidrocefali şi, în general, la nou-născuţi cu malformaţii ale sistemului nervos. Din interpretarea teoretică a acestor observaţii macroscopice au apărut numeroase ipoteze: unele susţineau că suprarenala este subordonată dezvoltării normale a encefalului, altele susţineau că encefalul ar fi subordonat dezvoltării normale a suprarenalelor, că anumite inflamaţii ale meningelor şi ale creierului ar lăsa sechele care influenţează atît dezvoltarea encefalului, cît şi a suprarenalelor, şi aşa mai departe.

Dintre numeroasele ipoteze emise asupra acestei probleme, singura care a fost, în parte, verificată experimental, este aceea susţinută de Parhon acum aproape patru decenii. Savantul romîn crede că în cursul perioadei embrionare, creierul ar elabora o substanţă care reglează dezvolta-

Scanned with OKEN Scanner

rea suprarenalei. La rîndul ei, glanda ar produce o parte din lipoizii necesari mielinizării centrilor nervoşi. Parhon a demonstrat că extractul lipidic din creierul de feţi, ca şi macerafiile din acest creier, produc o creştere de volum a suprarenalelor şi o creştere în greutate a acelorași glande.

Şcoala romînească de neurologie, psihiatrie şi endocrinologie, creată de Parhon la Iaşi, a adus contribuţii clinice şi anatomo-clinice deosebit de importante pentru înţelegerea interrelaţiilor dintre scoarţa cerebrală şi suprarenală.

În primul tratat de endocrinologie, publicat de Parhon împreună cu Goldstein în anul 1909 — şi care reprezintă şi prima lucrare de acest fel din istoria medicinei — se dă o mare importanţă descrierii legăturilor dintre bolile mintale şi aspectele macro- şi microscopice ale suprarenalelor.

În anul 1910, Parhon publică prima lucrare de sinteză cunoscută pînă atunci, avînd ca subiect *Cercetări asupra glandelor cu secreţie internă în raportul lor cu patologia mentală*. În cuprinsul acestei monografii sînt descrise pe rînd modificările morfofuncţionale şi anatomo-patologice ale suprarenalelor în psihastenii, isterie, paranoia, demenţa precoce, epilepsie, confuzia mintală, psihozele puerperale, demenţa senilă, idioţia şi debilitatea mintală, paralizia generală, sifilisul cerebral, psihozele alcoolice şi psihozele pelagroase.

Plecînd de la observaţiile sale clinice şi anatomo-patologice privind interacţiunile dintre scoarţa cerebrală şi suprarenală, Parhon utilizează pentru prima oară în istoria medicinei extractul de corticosuprarenală în tratamentul bolilor mintale. Lucrările sale din anul 1919 demonstrează că acest extract poate reduce considerabil numărul de accese în epilepsie. El a fost astfel unul dintre fondatorii opoterapiei în general şi al terapiei corticosuprarenale în special.

Tot în legătură cu istoricul descoperirilor mai importante privind clinica suprarenalelor, menţionez descrierea făcută de Frölich în anul 1901, a primelor cazuri de pubertate precoce şi de pseudohermafroditism suprarenal şi descrierea de către Vaquez în anul 1904 a hierplaziei adenomatoase a corticosuprarenalei în hipertensiunea arterială şi în unele afecţiuni renale.

În 1925 Pende a propus secţionarea chirurgicală a splanchnicului, ca un echivalent simplificat al suprarenalectomiei, pentru a se trata hipertensiunile arteriale de origine nervoasă „reflexă". Această tehnică a pătruns în terapeutica chirurgicală curentă şi atunci cînd a fost aplicată pe baza unor date clinice corespunzătoare a dat rezultate satisfăcătoare.

În sfîrşit, tot în legătură cu capitolul privind istoricul dezvoltării patologiei corticosuprarenalei şi a legăturilor ei cu sistemul nervos, menţionez lucrarea deosebit de importantă publicată în anul 1924 de către Iţenko sub titlul: *Problema inervaţiei centrale a funcţiunilor vegetative în tumorile hipofizare cu sindrom pluriglandular*. În această lucrare cercetătorul rus descrie pentru prima oară o afecţiune caracterizată prin tulburări profunde ale metabolismului, obezitate, vergeturi, hipertensiune arterială şi modificări funcţionale ale activităţii nervoase. El menţionează că procesul patologic se dezvoltă la început în diencefal, influenţînd secundar sistemul endocrin. În anul 1932 Cushing completează aceste date cu noi

fapte de observaţie, individualizînd afecţiunea cunoscută astăzi sub denumirea de „boala lui Iţenko-Cushing". După cum se ştie, această afecţiune se însoţeşte în general de modificări morfofuncţionale caracteristice în lobul anterior al hipofizei şi în corticosuprarenală.

Numeroase alte probleme legate de formarea, dezvoltarea şi funcţionarea suprarenalei, cum ar fi problema semnificaţiei „zonei X", a involuţiei postnatale a paraganglionilor extracorticali, a mecanismului secretor al hormonilor corticosuprarenali şi a modului de acţiune a acestor hormoni vor fi discutate în cuprinsul lucrării, unde vor fi menţionate şi lucrările mai importante apărute în aceste domenii de investigaţie.

Scanned with OKEN Scanner

II. ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN FORMAREA GLANDEI SUPRARENALE

A. OBSERVAȚII FILOGENETICE

Viețuitoarele cele mai inferioare, formate numai dintr-o singură celulă, nu au în protoplasma lor structuri diferențiate, care să reprezinte rudimente ale sistemului nervos și ale glandelor endocrine. Totuși, protoplasma acestor celule este iritabilă și poate secreta substanțe asemănătoare hormonilor.

Un exemplu demonstrativ în acest sens îl constituie amiba, protozoar format dintr-o singură celulă. Fără a poseda o specializare structurală spre un sistem receptor-efector, ea poate răspunde unor excitanți variați ai mediului exterior. Răspunsurile sînt în general stereotipe, neselective. În evoluția filogenetică, aceasta reprezintă stadiul de cea mai scăzută autonomie funcțională și de cel mai dezvoltat automatism față de mediul exterior.

Aceeași protoplasmă, aparent nediferențiată structural, este capabilă să elaboreze hormoni și așa se explică de ce dializatul de *Paramoecium* are aceeași acțiune asupra inimii de broască și a intestinului de iepure, ca și adrenalina.

Funcțiile de bază ale sistemului nervos primitiv și ale primelor rudimente glandulare se găsesc sub formă potențială în protoplasma ființelor unicelulare.

Există însă și excepții. La infuzoriile vorticelide, tot ființe unicelulare, se constată pentru prima oară pe scara evoluției filogenetice o diferențiere a protoplasmei în sens receptor-efector.

Este vorba de dezvoltarea unei pete pigmentare, care devine mai sensibilă decît restul celulei la excitațiile mediului exterior, și de apariția unei zone cu striații fibrilare, care își modifică forma mai repede decît restul celulei, atunci cînd pata pigmentară este excitată.

Pata pigmentară pare a reprezenta prima structură protoplasmatică specializată în sens receptor-senzitiv, iar striațiile fibrilare par a reprezenta prima structură protoplasmatică specializată în sens efector-contractil. Aceste rudimente ale viitoarelor țesuturi senzitivo-contractile

Scanned with OKEN Scanner

creează un început de selectivitate față de excitanții mediului exterior și un început de micșorare a automatismului celular.

La nevertebratele multicelulare, cum ar fi bureții, petele pigmentare sînt înlocuite cu celule specializate în sens receptor-senzitiv, iar striațiile fibrilare sînt înlocuite cu celule specializate în sens efector-contractil. Excitațiile se transmit de la elementul receptor la cel efector, de-a lungul protoplasmei nediferențiate a celulelor interpuse între aceste două elemente.

La celenteratele inferioare apare pentru prima dată o excrescență protoplasmatică a celulei receptoare, care se prelungește pînă la celula efectoare. Astfel ia naștere primul rudiment al unui sistem receptor-efector.

La celenteratele superioare, aceste prelungiri protoplasmatice sînt înlocuite printr-o rețea sincițială, alcătuită din celule multipolare și fibre numeroase, formînd împreună un plex ecto-endodermic.

Această rețea sincițială este forma cea mai primitivă de diferențiere structurală a sistemului nervos. Neexistînd sinapse, celulele se unesc prin continuitate și drept urmare influxul nepolarizat este răspîndit în toate sensurile.

O dată cu apariția acestui sistem primitiv, celulele receptoare-senzitive se grupează și alcătuiesc organe de simț, iar celulele contractile-efectoare formează organe musculare și mai tîrziu glande.

Apariția sistemului nervos, a organelor receptoare și efectoare, este urmată de modificări importante în fiziologia animalului. Prin subordonarea treptată a tuturor țesuturilor și organelor față de acest sistem, prin localizarea zonelor de răspuns la diverse excitații, prin apariția de excitații selective pentru anumite zone specializate în a primi aceste excitații și, în sfîrșit, prin apariția unui sistem muscular și mai tîrziu glandular, automatismul față de mediul exterior este redus considerabil. În același timp ia naștere mediul intern al organismului, care permite să se dezvolte o autonomie funcțională mai mare.

Cum apar glandele endocrine în cursul acestor faze de subordonare filogenetică a diferitelor țesuturi și organe față de sistemul nervos?

Am arătat în paginile anterioare că ființele unicelulare secretă substanțe avînd acțiune asemănătoare cu adrenalina. Prima diferențiere structurală a protoplasmei celulare spre secreția internă se face, probabil, tot în sensul elaborării adrenalinei sau a unei substanțe asemănătoare.

Astfel, la viermii inferiori, unde apar primii neuroni polarizați legați între ei prin sinapse, se întîlnește un început de diferențiere funcțională a acestor celule. Ele evoluează spre un element motor de asociație sau senzitiv și se grupează în centrii ganglionari. Tot la viermi se constată că o dată cu apariția primilor neuroni polarizați unele dintre aceste celule încep să prezinte o specializare funcțională a protoplasmei lor spre secreția internă. O dovadă a acestei specializări o constituie apariția granulațiilor cromafine în lanțul ventral al hirudineelor. Granulațiile cromafine reprezintă, așa cum au demonstrat numeroși cercetători, expresia morfologică a elaborării intracelulare a adrenalinei.

Scanned with OKEN Scanner

Primele structuri specializate în secreție internă apar în protoplasma celulelor nervoase, iar produsul lor de secreție pare a fi o substanță asemănătoare sau identică cu adrenalina, cu hormonul medulosuprarenalei.

În cursul evoluției filogenetice, celulele care reprezintă primele rudimente ale glandelor endocrine apar ca structuri specializate ale sistemului nervos. Ele încep să se dezvolte numai după ce acest sistem a atins un anumit grad de perfecționare, prin apariția de neuroni specializați și de centri ganglionari.

Secreția internă apare în cursul evoluției filogenetice, alături de influxul axonic polarizat, ca o cale asociată de reglare și coordonare nervoasă a reacțiilor de adaptare a organismului la mediul exterior. De la începutul dezvoltării ei, structura celulară specializată spre secreția internă este subordonată legăturilor nervoase neuronale și deci impulsurilor secretorii primite de la primii centri ganglionari. De aceea, în ganglionii care alcătuiesc lanțul ventral al hirudineelor, se pot vedea imagini de elaborare și excreție a granulațiilor cromafine, în legătură cu diferitele stări funcționale ale sistemului nervos.

Mai mult decît atît, cercetătoarele sovietice K a k u ș k i n a și L e v i n a au demonstrat în anul 1946 (199), că nevertebratele de tipul viermilor, moluștelor, crustaceelor și insectelor conțin în lichidele interstițiale și mediatorul parasimpatic, acetilcolina, precum și colinesteraza. Ele au demonstrat că la aceste viețuitoare există o corelație între coeficientul acetilcolinic și capacitatea de funcționare a sistemului nervos. Acest coeficient, format din raportul între mediator și ferment, crește cînd funcționarea sistemului nervos este foarte activă. În aceste cazuri crește cantitatea de mediator chimic și scade cantitatea de ferment. Nu știm încă dacă și la viermi acetilcolina potențează elaborarea de granulații cromafine, așa cum se întîmplă în medulosuprarenala mamiferelor.

La nevertebratele mai superioare, cum ar fi artropodele, anumiți neuroni se desprind din centrii ganglionari, coboară în lungul ramurilor preganglionare ale acestor centri și se interpun ca formații intermediare între grupele ganglionare centrale și viscere. Datorită sinapselor lor cu prelungirile preganglionare ale neuronilor centrali, ei ocupă poziția anatomică și funcțională a primelor formații specializate ale sistemului nervos vegetativ.

O dată cu această specializare funcțională a sistemului nervos, imaginile microscopice de secreție internă devin tot mai numeroase. În afara lanțului ganglionar ventral al hirudineelor, formațiile endocrine mai apar în glanda neuronală a ciprinidelor, în pedunculii oculari ai anumitor crustacee, în glanda epistelară și glanda pedunculară a artropodelor.

La nevertebratele superioare și la vertebratele inferioare dezvoltarea structurilor endocrine de origine nervoasă devine din ce în ce mai mare. La aceste animale se poate constata că mulți neuroni își pierd complet polarizarea neurotropă și își dezvoltă la maximum polarizarea vasculotropă. Ei înlocuiesc astfel calea nervoasă postganglionară prin vasul sanguin și limfatic și se transformă într-o celulă glandulară endocrină,

bine individualizată. Dar din cauza funcției și poziției lor primitive neuronale, chiar atunci cînd constituie organe endocrine independente de tipul paragangliionilor, aceste celule rămîn direct legate de centrii nervoși superiori prin ramuri preganglionare.

Așa se explică de ce la vertebratele superioare fibrele epitalamo-epifizare, hipotalamo-hipofizare, ale celulelor vagale din tiroidă, timus și pancreas, ale paragangliionului carotidian, ale medulosuprarenalei și ale celulelor paragangliionare juxtapuse glandei interstițiale genitale sînt *fibre preganglionare*. Ele reprezintă calea directă, excito-secretorie, a inervației glandulare.

Din această primă parte a expunerii noastre rezultă că nevertebratele au numai structuri endocrine derivate din neuronii motori, deci din celule nervoase. Nici o glandă cu secreție internă, de tipul celor pe care le cunoaștem la vertebrate, nu a apărut încă pînă în acest stadiu al evoluției filogenetice.

Specializarea protoplasmei pericarionilor din lanțul ventral al hirudineelor în elaborarea de granulații cromafine reprezintă — după descrierile făcute de Poll și Somer, Gaskell, Pereț și alții — apariția filogenetică a procesului de „neuricrinie". Acest proces este legat de secreția unei substanțe asemănătoare sau identice cu adrenalina.

Secreția internă apare filogenetic, ca un mecanism de reglare și coordonare nervoasă, prin intermediul căilor humorale, a reacțiilor de adaptare la mediu ale organismului. Acest mecanism de reglare completează și întărește în timp transmisia fibrilară a excitației nervoase.

O dată cu apariția structurilor endocrine neuronale la nevertebratele superioare, se constată și apariția organelor senzoriale interne.

Filogenetic se poate observa că organele endocrine apar ca echivalente ale neuronilor vegetativi motori, iar organele senzitive interne apar ca echivalente ale neuronilor vegetativi senzitivi.

La vertebratele inferioare și superioare, prin dezvoltarea continuă a acestor formații derivate din sistemul nervos, iau naștere, pe de o parte, formații glandulare ca paragangliionii simpatici și parasimpatici, iar pe de altă parte, formații senzitive ca parafiza, sacul vascular al sinusului venos cefalic, labirintul carotidian, placodele cardio-aortice și celiaco-mezenterice etc.

Organele senzitive vegetative fiind echivalente cu neuronii senzitivi vegetativi, sînt, ca și paragangliionii, legate direct de centrii nervoși superiori.

În cursul evoluției filogenetice, sub influențele mediului exterior, care cere mecanisme de adaptare din ce în ce mai complexe pentru păstrarea integrității mediului intern, se poate observa un proces de intricare morfo-funcțională între glandele endocrine de origine nervoasă și formațiile senzitive vegetative.

Drept care, se pot întîlni celulele parafizei intricate cu acelea ale epifizei, celulele sacului vascular intricate cu celulele lobului nervos al hipofizei, celulele sinusului carotidian intricate cu celulele paragangliio-

Scanned with OKEN Scanner

nului carotidian, celulele zonelor senzitive cardio-aortice şi celiaco-mezenterice intricate cu celulele paraganglionilor epicardici şi preaortici.

Această interpătrundere este urmată la vertebratele superioare de dispariţia completă a unor formaţii senzitive (paraliza, sacul vascular) sau de dispariţia lor parţială (labirintul carotidian, plăcile senzitive ale aortei etc.).

Dar ca urmare a acestei asocieri filogenetice, toate organele endocrine de origine nervoasă păstrează în parenchimul lor corpusculi senzitivi şi ramuri senzitive în trunchiurile nervoase excito-secretorii.

Subiectul limitat al acestui capitol nu ne permite să dezvoltăm mai pe larg etapele evoluţiei filogenetice ale acestui proces. Menţionăm însă, că în acest proces de intricare morfo-funcţională îşi găsesc explicaţia multe observaţii privitoare la prezenţa corpusculilor de tip Vater-Pacini sau Meissner în parenchimul glandelor cu secreţie internă şi la existenţa în ramurile splanchnicului şi ale vagului a fibrelor senzitive care merg la parenchimurile endocrine.

La vertebratele inferioare, structurile endocrine derivate din sistemul nervos, în afara tendinţei de intricare morfo-funcţională cu organele senzitive vegetative, mai au tendinţa de a se uni cu parenchimuri specializate în secreţie internă, care provin din epiteliul digestiv şi celomic. Rolul morfogenetic jucat de sistemul nervos în formarea acestor structuri glandulare epiteliale va fi arătat mai pe larg, cînd vom prezenta dezvoltarea ontogenetică a glandelor cu secreţie internă. Fiind vorba de o perioadă scurtă de dezvoltare, acest rol a putut fi demonstrat experimental.

Totuşi există observaţii care demonstrează că şi din punctul de vedere al evoluţiei filogenetice, formaţiile endocrine de origine epitelială nu apar decît atunci cînd glandele de origine nervoasă, cu care vor constitui organe complexe neuro-epiteliale, au ajuns la o anumită maturitate în dezvoltare. Aşa se explică probabil faptul că la protocordate nu există decît evaginaţia ventrală a diencefalului, care va forma lobul nervos al hipofizei, în timp ce lobul epitelial apare abia la peşti.

Acelaşi aspect se întîlneşte şi în cursul evoluţiei filogenetice a suprarenalei. Celulele paraganglionare, de tipul celor care vor forma medulara, există de la nevertebratele superioare. Primul rudiment al corticalei apare mult mai tîrziu pe scara evoluţiei filogenetice şi a fost observat pentru prima dată la peştele *Petromizon marinus*, din familia ciclostomilor. Rudimentul de corticosuprarenală este alcătuit din lobuli mici, formaţi din celule epitelioide aşezate în peretele ventral al venei cave. Ele sînt despărţite de lumenul vascular doar prin endoteliu. Reacţiile histochimice permit evidenţierea unor granulaţii lipidice.

La aceiaşi peşti inferiori, ţesutul cromafin, echivalentul medulosuprarenalei mamiferelor, este situat în special în pereţii aortei şi ai ramurilor ei principale. Nu se observă nici o tendinţă la apropiere a celor două parenchimuri, care vor forma suprarenala de la vertebratele superioare.

La peştii mai superiori, lobulii glandulari se concentrează în formaţii compacte, aşezate fără dispoziţie metamerică. In acelaşi timp se con-

stată o tendință netă de apropiere și de juxtapunere între celulele cromafine și cele cu granulații lipidice. La unii pești teleosteeni, Ivanov a descris chiar aspecte de interpătrundere a acestor celule.

La amfibieni, această tendință de juxtapunere și interpătrundere este și mai accentuată.

La reptile apare primul rudiment de organ suprarenal. Elementele paraganglionare sînt răspîndite fără nici o dispoziție organizată, printre celulele corticale. Acestea din urmă alcătuiesc cordoane compacte și sînt mult mai numeroase decît celulele cromafine. La lepidosaurieni se observă o tendință particulară a elementelor paraganglionare de a alcătui un fel de capsulă externă în raport cu celulele corticale. Este vorba, într-o oarecare măsură, de o dispoziție inversă celei de la mamifere.

La păsări se observă cordoane de celule cromafine subțiri și reduse ca număr, răspîndite în masa unui țesut cortical bine dezvoltat.

La mamifere, medulara apare pentru prima dată sub forma unei mase compacte de țesut cromafin, așezată în mijlocul parenchimului cortical. Începînd cu monotremele se diferențiază și cele trei zone ale corticalei (glomerulata, fasciculata și reticulata). Tot la mamifere, dar numai la cele superioare, se constată apariția unei zone speciale a corticalei, care se dezvoltă foarte mult în cursul vieții intrauterine și involuează după naștere. Ea este cunoscută în literatura de specialitate sub denumirea de „zona X". În sfîrșit, la om, tot după naștere, se produce o involuție progresivă a tuturor paraganglionilor simpatici situați în afara corticosuprarenalei.

Ca rezultat al acestei evoluții filogentice atît de complicate se formează un organ complex neuro-epitelial, alcătuit din două parenchimuri endocrine distincte din punct de vedere al originii embriologice, al topografiei primitive, al aspectului histologic, al secreției hormonale și al reactivității patologice. Acest organ este cunoscut sub denumirea de „glanda suprarenală".

Glanda suprarenală constituie poate cel mai tipic exemplu al evoluției „stadiale" a sistemului endocrin, determinată de diferitele etape de adaptare ale organismului la mediul exterior.

La nevertebratele inferioare apar primele structuri endocrine și produsul lor de secreție este reprezentat de granulațiile cromafine din protoplasma celulelor nervoase.

La vertebratele inferioare apare și corticala, dar ea este complet separată de celulele paraganglionare simpatice.

Complexul neuro-epitelial suprarenal ia naștere o dată cu trecerea animalelor de la viața acvatică la viața terestră, de la mediul intern poichiloterm la mediul intern homeoterm. El ajunge la dezvoltarea cea mai mare la animalele cu scoarță cerebrală, cu cele mai variate mecanisme de adaptare la mediul exterior și de menținere a homeostaziei.

Ca urmare a formării complexului neuro-epitelial suprarenal apar noi legături neuro-vasculare, descrise de noi în lucrări anterioare, cum ar fi barajul vascular intercortico-medular, vasele intranervoase medulosolare, dispozitivul sfinctero-propulsor al căilor eferente etc. (441), (451), (444). Apar, de asemenea, regiuni cu specializări funcționale deosebite,

Scanned with OKEN Scanner

cum ar fi zona de interpătrundere cortico-medulară, unde noi am descris apariția unor procese de neurocrinie celulară și coloidă (445), (450).

Toate structurile specializate menționate mai sus nu se întîlnesc în glandele separate sau juxtapuse de la vertebratele inferioare, nici în primele stadii ale morfogenezei organului endocrin. Se pare că ele se dezvoltă ca urmare a interpătrunderii neuro-epiteliale, sînt proprii organului complex cu secreție internă și constituie, probabil, expresia morfologică a unei adaptări funcționale superioare.

În același timp, însă, fiecare parenchim de origine nervoasă sau epitelială, care alcătuiește glanda suprarenală, își păstrează atît specializarea funcțională a celulelor sale, cît și legăturile neuro-vasculare contractate în cursul evoluției filogenetice. De aceea problemele legate de structura morfo-funcțională a suprarenalei sînt de o mare complexitate, așa cum vom demonstra în cuprinsul lucrării.

Din observațiile filogenetice, prezentate în cadrul subiectului limitat al acestui capitol, ar fi de reținut următoarele date mai importante:

1. Secreția internă apare pentru prima oară în cursul evoluției filogenetice la ființele unicelulare.

2. Primele structuri specializate în secreția internă se dezvoltă la nevertebratele superioare, în protoplasma ganglionilor vegetativi motori ai viermilor. Produsul acestui proces de neurocrinie pare a fi adrenalina sau o substanță asemănătoare ei.

3. Filogenetic, secreția internă apare în structuri specializate ca un mecanism de reglare și coordonare nervoasă, prin intermediul căilor humorale, a reacțiilor de adaptare la mediu ale organismului. Acest mecanism de reglare completează transmisia fibrilară a excitației nervoase.

4. Neuronii vegetativi motori ai nevertebratelor superioare sînt primele celule care în cursul evoluției filogenetice au tendința de a-și dezvolta numai polarizarea vasculotropă. Ei reprezintă rudimentul structurilor paraganglionare de mai tîrziu. De aceea aceste structuri rămîn legate direct, prin fibre preganglionare, de centrii nervoși superiori.

5. Formațiile endocrine de origine nervoasă ale vertebratelor superioare rezultă atît din polarizarea vasculotropă a neuronilor vegetativi motori ai nevertebratelor superioare, cît și din intricarea lor cu formații vegetative senzitive. Din această cauză ele conțin, în mod constant, în parenchimul lor corpusculi senzitivi și fibre senzitive în nervii excito-secretori.

6. Glandele endocrine de origine epitelială se dezvoltă sub influența morfogenetică a sistemului nervos. În timpul dezvoltării lor filogenetice, care începe de la pești, ele sînt pătrunse de elementele endocrine derivate din sistemul nervos. Astfel iau naștere complexe neuro-epiteliale de tipul hipofizei și al suprarenalei. Prin intermediul acestor complexe, structurile epiteliale se intrică în calea humorală de reglare nervoasă și pot fi reglate prin mijlocirea nervilor excito-secretori ai celulelor endocrine de origine nervoasă.

Scanned with OKEN Scanner

In lumina acestor observaţii filogenetice, descoperirea de corpusculi senzitivi în parenchimul glandelor endocrine nu mai apare ca un fapt de observaţie greu de înţeles, ci reprezintă urmarea unui lung proces de evoluţie, în care influenţele exercitate de lumea din afară au determinat, prin intermediul sistemului nervos, o perfecţionare neîncetată a structurilor menite să asigure constanţa mediului intern şi, deci, integritatea organismului.

De asemenea, în lumina acestor observaţii, ne dăm seama de ce orice glandă endocrină posedă fibre secretorii preganglionare, prin mijlocirea cărora este legată direct de centrii nervoşi superiori. În consecinţă, nu se poate vorbi de o lipsă de control nervos în reglarea şi coordonarea acestei secreţii, decît dacă nu recunoaştem tot ceea ce s-a constituit istoriceşte în cursul evoluţiei filogenetice.

În sfîrşit, tot în lumina acestor observaţii înţelegem că apariţia structurilor endocrine a permis sistemului nervos să regleze şi prin intermediul căilor humorale reacţiile de adaptare ale organismului la mediu. De aceea, nu se poate susţine că ele s-au dezvoltat sub forma unui sistem închis şi autonom, care ar putea funcţiona numai pe baza interacţiunilor reciproce dintre glandele cu secreţie internă.

Toate aceste date vor fi întărite cu numeroase alte observaţii importante, care vor fi expuse în rîndurile următoare.

B. OBSERVAŢII ONTOGENETICE

In bibliografia cercetată de noi nu am întîlnit nici o lucrare avînd ca subiect „rolul sistemului nervos în formarea corticosuprarenalei". De aceea, în acest capitol vom prezenta numai observaţii personale (fig. 50).

Materialul nostru de lucru a fost format din 6 embrioni de om, avînd diametrul cranio-caudal de 5—8 mm şi deci o vîrstă aproximativă de 24—27 de zile. Embrionii au fost secţionaţi în serie. Trei dintre ei aparţin colecţiei prof. Rainer, a Institutului de anatomie al I.M.F. din Bucureşti.

Urmărind, la embrionii mai sus-menţionaţi, legătura dintre dezvoltarea sistemului nervos şi apariţia corticosuprarenalei, am constatat următoarele:

La embrionii cu diametrul cranio-caudal de 6—7 mm, o dată cu formarea primelor ramuri comunicante, se poate identifica şi o prelungire laterovertebrală, reprezentînd primul mugure al splanchnicului. El se găseşte situat imediat deasupra emergenţei trunchiului celiac din aortă.

În cursul creşterii sale acest mugure vine în contact, în spaţiul dintre aortă şi mezonefros, cu epiteliul celomic care îmbracă rădăcina mezenterului.

Această fază de apropiere dintre mugurele splanchnic şi epiteliul celomic este urmată de începutul unei proliferări masive a celulelor acestui epiteliu. Drept urmare se poate individualiza pe secţiunile

seriate existența a 4—5 centri de neoformație celulară, situați la rădăcina mezenterului. Ei sînt discontinui, fiind separați de segmente ale epiteliului celomic cu celulele în stare de repaus. Dispoziția lor pare a fi metamerică. Raportul cel mai strîns îl au cu venele mezonefrosului.

Celulele formate din aceste zone de proliferare au aspectul tipic al elementelor conjunctive embrionare, cu diametrul cel mai mare de 6—8 microni; au aspect fuziform, protoplasmă puțină și slab colorabilă. Nucleul este mic, în general hipercromatic.

De îndată ce sînt formate, aceste celule se desprind din epiteliul care le-a dat naștere și pătrund în spațiul dintre aortă și mezonefros și în spațiul preaortic.

Observațiile noastre arată deci, că epiteliul celomic nu începe să prolifereze înainte de a se apropia de el mugurele splanchnicului și că în prima sa fază de proliferare, prin centrii discontinui, nu se formează nici un mugure glandular.

Creșterea continuă a splanchnicului face ca acest nerv să ajungă treptat în zone mai laterale și mai caudale ale epiteliului celomic.

Urmărind acest proces la embrionii de 8—10 mm am putut constata că o dată cu deplasarea laterală a nervului intră în proliferare regiuni tot mai întinse ale epiteliului.

Se creează astfel o zonă de neoformație celulară, care se sfîrșește la nivelul eminenței genitale, ocupînd o suprafață cu un diametru de peste 200 microni.

Reconstrucția plastică, făcută de noi după secțiunile în serie practicate pe un embrion cu diametrul cranio-caudal de 8 mm, arată o continuitate morfologică evidentă a întregului cîmp de neoformare celulară (fig. 1).

Elementele formate de această zonă de proliferare difuză sînt mai mari, avînd diametrul longitudinal de 10—14 microni, protoplasmă bogată și nucleu veziculos.

In zona eminenței genitale o parte dintre aceste celule rămîn grupate în muguri suprapuși, în continuitate morfologică cu epiteliul de origine. Ele vor constitui glanda genitală. O altă parte se desprinde din epiteliul celomic și migrează în sens dorsocaudal, îndreptîndu-se spre vena cardinală posterioară prin spațiul dintre aortă și mezonefros.

Această venă emite o prelungire endotelială a peretelui său. Mugurele de creștere al nervului splanchnic ajunge și el în contact cu această venă, iar celulele de neoformație se grupează în jurul prelungirii endoteliale, în contact direct cu splanchnicul.

La embrionul de 7,5 mm, în a 26-a zi a vieții intrauterine, această condensare perivenoasă și juxtanervoasă a celulelor derivate din epiteliul celomic reprezintă primul mugure corticosuprarenal, așa cum se observă în figura 2.

De la acest stadiu și pînă la embrionul cu diametrul cranio-caudal de 10 mm, în jurul primului mugure corticosuprarenal se juxtapun celulele cu aspect de elemente conjunctive embrionare. Așa cum am arătat în paginile anterioare, aceste elemente sînt formate în prima

fază de proliferare a epiteliului celomic şi se găseau difuz răspîndit în spaţiul dintre aortă şi mezonefros.

La embrionul de 10 mm se poate observa că aceste elemente au şi alcătuit un fel de coroană celulară periferică în jurul mugurelui central al corticosuprarenalei.

La sfîrşitul primei luni a vieţii intrauterine corticosuprarenala apare, deci, constituită din două zone distincte care se pot uşor individualiza pe secţiunile microscopice (fig. 3) şi anume: *o zonă centrală,* alcătuită din aglomerarea celulelor care au luat naştere în zona de proliferare difuză a epiteliului celomic, situată în vecinătatea eminenţei genitale, şi *o zonă periferică,* alcătuită din aglomerarea celulelor care au luat naştere în zona de proliferare discontinuă a epiteliului celomic, situată la rădăcina mezenterului.

Zona centrală, tranzitorie, va forma cea mai mare parte a suprarenalei embrionare şi fetale, involuînd apoi după naştere. Menţionăm, din nou, că ea este alcătuită din aceleaşi celule, care vor da naştere şi glandei interstiţiale genitale. Zona periferică definitivă se va dezvolta mai ales în prima parte a vieţii extrauterine, cînd va forma corticosuprarenala, aşa cum este întîlnită la adult. Ea este alcătuită din celule conjunctive embrionare, care vor da naştere organului adipos periglandular (aşa-numita „capsulă adipoasă perirenală" de la adult), capsulei glandulare şi stratului conjunctiv subperitoneal. Aceleaşi celule embrionare vor alcătui şi numeroasele corticale accesorii, care se găsesc răspîndite în tot spaţiul dintre suprarenale, rinichi şi glandele genitale.

La embrionul de 10 mm, am mai observat pentru prima dată celule nervoase diferenţiate în simpatogonii, la nivelul crestei neurale. Ele migrează de-a lungul ramurilor comunicante şi mai ales de-a lungul splanchnicului, venind din direcţia crestei neurale şi alcătuind mici aglomerări celulare fără nici o dispoziţie topografică specială. Pătrunzînd în spaţiul preaortic dintre cele două mezenterice, simpatogoniile vin în contact cu mugurele cortical şi se juxtapun lui pe faţa mediocaudală a glandei.

Din observaţiile noastre rezultă că formarea corticosuprarenalei pare a fi supusă acţiunii morfogenetice a sistemului nervos, acţiune exercitată probabil prin intermediul nervului splanchnic. Substratul funcţional şi biochimic al acestui proces de morfogeneză este încă necunoscut.

Aşa cum am arătat în introducerea acestei monografii, o dovadă concludentă a rolului jucat de sistemul nervos în morfogeneza suprarenalei o constituie sutele de observaţii privind aplazia suprarenalei la anencefali, hidrocefali şi în cazurile de malformaţii ale sistemului nervos. Începînd de la sfîrşitul veacului trecut, Morgagni şi apoi Meckel, Otto, Tiedmann, Zander, Lomer, Biesing, Magnus, Babaud, Ruju, Weiler, Liebmann, Teberg, Bender şi Levi, Czerny, Wagler, Cormettaros, Kestner, Appert, Jdanov şi mulţi alţii — şi sfîrşind în al cincilea deceniu

al veacului nostru cu lucrările făcute de Török la Institutul de anatomie patologică al Universității din Seghedin, toate descrierile necroptice confirmă interrelațiile strînse care există între dezvoltarea sistemului nervos și a suprarenalei.

Appert (10) arată că pînă în anul 1911 — cînd apare lucrarea sa în acest domeniu — au fost descrise mai multe sute de cazuri de anencefalie, pseudoencefalie, ciclopie, microcefalie și hidrocefalie, în care s-a constatat aplazia suprarenalei. Epiteliul celomic nu proliferase spre a forma parenchimul glandular, datorită tulburărilor de dezvoltare ale centrilor nervoși superiori. Appert arată că într-o treime din cazurile citate în literatură existau aplazii sau dezvoltări incomplete și ale glandelor genitale. Lucrările mai recente ale lui Török demonstrează, pe 20 de monștri anencefali, că dintre toate glandele cu secreție internă corticosuprarenala era cea mai puțin dezvoltată. Este important de menționat că în toate aceste cazuri cercetătorul ungur observase o dezvoltare și un aspect secretor normal al hipofizei și nu se putea pune problema, cel puțin sub raportul aspectului microscopic, a unei lipse în elaborarea stimulinelor.

Jost (195) care a făcut numeroase decerebrări la embrioni, a constatat că lipsa creierului este urmată de o involuție în dezvoltarea suprarenalei.

Parhon a susținut de foarte multă vreme că în timpul vieții embrionare creierul ar elabora un „mesager chimic", prin intermediul căruia stimulează formarea corticosuprarenalei. La anencefali acest mesager nu mai este secretat și ca urmare glanda nu se mai dezvoltă. Într-o lucrare făcută în colaborare cu Werner (303), Parhon demonstrează că dacă se injectează unor animale lipide cerebrale și emulsii de cortex fetal, se produce o creștere în volumul suprarenalelor, fără modificări evidente ale cantității de colesterol glandular, dar cu producerea unei descărcări importante de adrenalină.

Toate aceste date vin să întărească afirmația că nu este o simplă coincidență faptul că epiteliul celomic începe să prolifereze în momentul în care vine în contact cu mugurele de creștere al nervului splanchnic, spre a forma corticosuprarenala și glandele interstițiale genitale. Este probabil că ne găsim în prezența unui proces complex, pe care nu îl putem încă explica și pe care provizoriu îl indicăm prin expresia de „acțiune morfogenetică a sistemului nervos".

De altfel, această acțiune morfogenetică a sistemului nervos în dezvoltarea glandelor endocrine de origine epitelială nu este localizată la nivelul locului de formare a corticosuprarenalei. Ea apare — la un anumit moment — și în formarea hipofizei, tiroidei, timusului și a pancreasului endocrin.

Foarte demonstrative din acest punct de vedere sînt observațiile experimentale făcute asupra formării hipofizei de către Mihalowicz, Herring, Smith, Blount, Gaillard, Rouvière și mulți alții.

Am arătat în paginile anterioare că în cursul evoluției filogenetice lobul nervos al glandei apare cel dintîi. El poate fi identificat în

forma sa cea mai rudimentară la protocordate. Primul rudiment de lob epitelial se dezvoltă mai tîrziu pe scara evoluției filogenetice și poate fi observat la pești.

Ontogenetic aceeași succesiune se menține în apariția lobilor hipofizari. S-a constatat pe embrioni de mamifere că diferențierea placodei epiteliale faringiene în lob anterior și intermediar hipofizar nu se produce decît în momentul în care acest epiteliu vine în contact cu evaginația ventrală a diencefalului, care va forma lobul nervos al glandei. Dacă se cultivă *in vitro* fragmente incomplet dezvoltate din lobul anterior și posterior hipofizar, se constată că diferențierea țesutului epitelial în lob anterior și intermediar nu se produce decît dacă acesta este pus în contact direct cu țesutul care alcătuiește rudimentul de lob nervos. În sfîrșit, dacă la începutul dezvoltării hipofizei se depărtează experimental unul de altul cei doi lobi, sau dacă se extirpă lobul nervos, placoda epitelială nu se mai diferențiază în structura glandulară caracteristică, care se întîlnește la adult. La rîndul lor, elementele epiteliale par a exercita o influență morfogenetică, care determină maturarea histologică și funcțională a evaginației ventrale a diencefalului, evaginație care va forma la rîndul ei lobul nervos al hipofizei.

Vagul pare a juca un anumit rol în morfogeneza tiroidei, paratiroidei, timusului și pancreasului endocrin. Acțiunea sa morfogenetică s-ar exercita asupra placodelor branhiale, care vor forma glandele endocrine din regiunea gîtului. Placodele epiteliale sînt imediat pătrunse de ganglioni vagali și de celule paraganglionare parasimpatice, din care cauză namurile preganglionare, care se termină în aceste formații, devin nervii excitosecretori ai glandelor respective (nervii laringieni). Așa se explică prezența celulelor vagale în tiroidă, în medulara timusului și prezența paraganglionului carotidian în interiorul sau în vecinătatea imediată a paratiroidei (Hammar, Plassmann, Kose, Terni, Watzka și alții). Interacțiuni morfogenetice vago-epiteliale au fost observate și în pancreasul endocrin, unde se formează complexe neuro-insulare, care se întîlnesc și la animalul adult (Campenhout, Mosto, Neubert și alții). Toate aceste acțiuni morfogenetice neuro-epiteliale au fost descrise mai pe larg de noi în lucrări anterioare, lucrări în care poate fi găsită și bibliografia respectivă (443), (447).

Din observațiile noastre ar rezulta, așa cum am mai menționat, că formarea corticosuprarenalei pare a fi supusă acțiunii morfogenetice a sistemului nervos și că, cel puțin în primele stadii ale ontogenezei, această acțiune s-ar exercita prin intermediul nervului splanchnic.

Din aceste observații nu trebuie însă să deducem că sistemul nervos exercită o acțiune specifică asupra unui epiteliu care se comportă pasiv, formînd anumite organe „predestinate", în sensul vederilor biologice susținute de Speeman.

Este neîndoielnic că sistemul nervos joacă un rol hotărîtor în dezvoltarea embrionului. Interacțiunile sale morfogenetice cu diferitele țesuturi și organe sînt însă continuu influențate de toate aceste țesuturi și organe, de raporturile cu formațiile extraembrionare și cu organismul

matern. Cunoaşterea modului în care aceşti factori, atît de complecşi, pot influenţa prin intermediul sistemului nervos dezvoltarea diferitelor ţesuturi şi organe, ne va permite în viitor să stăpînim ceea ce Parhon denumeşte „embriogeneza dirijată". Lucrările efectuate pînă în prezent de Parhon şi colaboratorii săi în acest domeniu (320), (323), deschid perspective de investigaţie deosebit de importante.

Problema rolului sistemului nervos în embriogeneză, a interacţiunilor sale cu diferiţi factori ontogenetici în variate faze ale dezvoltării, constituie tema de lucru a unui colectiv condus de Menkes la Baza din Timişoara a Academiei Republicii Populare Romîne. Într-o lucrare recentă, Menkes, Rîmniceanu şi Miclea (261) demonstrează că măduva embrionară prezintă mari capacităţi de regenerare şi compensare. Sub influenţa periferiei lăsate intacte, ea poate forma noi trunchiuri nervoase. Se pare că fasciculele care coboară din creier şi bulb ar influenţa emiterea de axoni noi de către celulele măduvei spinării.

Lucrările făcute de Palladin, Haikina, Gonciarova, Kakuşkina, Pigareva, Verjbinskaia şi alţii au demonstrat intensa capacitate metabolică a sistemului nervos central în cursul ontogenezei. Date mai noi în acest domeniu a fost adus de Kreps (216). Ele vor permite în curînd cunoaşterea substratului biochimic şi funcţional a ceea ce astăzi ne mulţumim să numim „acţiune morfogenetică a sistemului nervos".

Am afirmat în rîndurile de mai sus că această acţiune morfogenetică a sistemului nervos nu se exercită asupra unui epiteliu care se comportă în mod pasiv, formînd corticosuprarenala ca un organ predestinat să apară într-un anumit loc şi la o anumită epocă a dezvoltării. În condiţii obişnuite de dezvoltare, corticosuprarenala apare în zona în care splanchnicul vine în contact cu epiteliul celomic — şi mugurele glandular este bine individualizat la sfîrşitul primei luni a vieţii intrauterine. Corticale accesorii continuă să se formeze şi în cursul vieţii embrionare şi fetale.

În condiţii neobişnuite de dezvoltare, aşa cum se întîmplă la anencefali şi în general la copii care se nasc cu malformaţii ale sistemului nervos, deşi splanchnicul vine în contact în aceeaşi regiune cu epiteliul celomic, corticosuprarenala sau nu se dezvoltă de loc sau prezintă o dezvoltare incompletă.

Alte condiţii, neobişnuite pentru organism, au putut fi create experimental, şi din acest punct de vedere ni se par foarte demonstrative lucrările lui MacFarland (246), publicate în anul 1945.

Se ştie că la şobolani, ca şi la alte animale, suprarenalectomia bilaterală nu permite o supravieţuire de durată mai lungă. Mac Farland a scos pe rînd cele două suprarenale şi a făcut din ele transplante. Distrugerea lentă a parenchimului glandular introdus în ţesutul subcutanat al axilei a permis animalelor să supravieţuiască crizei postoperatorii, fără a necesita o terapeutică de substituţie. Sacri-

ficînd după mai multe luni cei 45 de şobolani suprarenalectomizaţi bilateral, cercetătorul american a constatat că stratul de celule mezoteliale al seroasei peritoneale intrase în faza de proliferare, dînd naştere unor glande corticale mici, capabile să înlocuiască suprarenala extirpată. Aspectul celulelor care proliferau era identic cu acela al elementelor din regiunea capsulo-subcapsulară a suprarenalelor mamiferelor adulte. Parenchimul glandular care lua naştere reproducea microscopic structura zonei fasciculate. Această experienţă demonstrează că celulele seroasei peritoneale care provin din epiteliul celomic păstrează, sub formă potenţială, capacitatea de a forma corticosuprarenale la animalul adult, atunci cînd nevoile organismului cer şi permit acest lucru. Zonele de neoformaţie nu corespund exact cu acelea din cursul perioadei embrionare, iar condiţiile generale în care se dezvoltă aceste glande noi sînt cu totul diferite.

Alte experienţe, care demonstrează variatele modalităţi reacţionale ale organismului adult, în raport cu necesitatea urgentă de producere a hormonilor corticosuprarenali, au fost făcute de Groat (150), (151).

Groat a extirpat cele două suprarenale unui număr de 53 de veveriţe. El constată că animalele continuă să trăiască dacă se adaugă 1 g ClNa la 100 cm³ de apă ingerată. După un interval de 15 zile, suprimarea excesului de clorură de sodiu din alimentaţie nu a determinat apariţia nici unui semn de insuficienţă corticosuprarenală, veveriţele continuînd să ducă o viaţă asemănătoare cu aceea a animalelor normale. Sacrificînd veveriţele după cîteva luni, el a constatat că glanda interstiţială genitală se transformase în ţesut corticosuprarenal şi secreţia ei înlocuia secreţia glandelor extirpate. În mod normal, celulele glandei interstiţiale genitale au aspectul unor elemente conjunctive obişnuite. La veveriţele suprarenalectomizate, aceste celule au luat aspectul unor elemente glandulare mari, bogate în lipoizi, cu protoplasmă spongiocitară şi dispuse în cordoane asemănătoare zonei fasciculate.

Ca şi celulele mezoteliale peritoneale, care au format corticosuprarenale la şobolanul adult, şi aceste celule din glanda interstiţială genitală a veveriţei au, la animalul normal, un aspect microscopic asemănător elementelor din zona capsulo-subcapsulară a suprarenalei.

După cum vom arăta în cuprinsul lucrării, cercetări recente făcute de Milcu şi Simionescu (272) au demonstrat că sistemul nervos joacă un rol important în reglarea capacităţii regenerative a acestor elemente.

Toate aceste date experimentale demonstrează că celulele rezultate din zona de proliferare a epiteliului celomic, care vine în contact cu splanchnicul la sfîrşitul primei luni a vieţii intrauterine, rămîn cu potenţialităţi funcţionale deosebite în tot cursul evoluţiei ontogenetice. Elementele care nu formează corticosuprarenala, ci alcătuiesc glandele interstiţiale genitale, organul adipos perisuprarenal sau me-

zoteliul peritoneal se pot transforma în celule corticale și pot suplini funcțional insuficiența secretorie a glandei.

Se pare că acțiunea morfogenetică a sistemului nervos nu este limitată numai la perioada de formare a primului mugure corticosuprarenal, ci continuă să se exercite, prin intermediul unor mecanisme mai complexe, de-a lungul întregii evoluții ontogenetice. În felul acesta se asigură organismului cantitatea de parenchim secretor necesară homeostaziei. Alte aspecte ale acestei probleme vor fi discutate în capitolele următoare.

Scanned with OKEN Scanner

III. ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN DEZVOLTAREA GLANDEI SUPRARENALE

După apariția mugurelui corticosuprarenal, format de celulele epiteliului celomic sub acțiunea morfogenetică a splanchnicului, și după diferențierea simpatogoniilor din creasta neurală, elementele care vor constitui glanda suprarenală se găsesc în imediată apropiere. Ca și în cursul evoluției filogenetice, ele se juxtapun, se întrepătrund și constituie un organ neuro-epitelial cu o formațiune centrală, medulara și cu o formațiune periferică, corticala.

Sistemul nervos joacă un rol important și în dezvoltarea ontogenetică a suprarenalei, după cum joacă un rol important și în dezvoltarea ei filogenetică.

Această dezvoltare ontogenetică poate fi urmărită de la apariția primilor muguri glandulari, deci de la sfîrșitul primei luni a vieții intrauterine și pînă la formarea organului complex neuro-epitelial, așa cum apare la adult.

În evoluția ontogenetică a suprarenalei distingem două faze mai importante și anume:

A. Faza de alcătuire a organului endocrin neuro-epitelial.

B. Faza de apariție a unor structuri speciale de reglare nervoasă pentru întregul organ endocrin.

Expunerea noastră se va concentra în jurul acestor două aspecte, menționînd în primul rînd contribuțiile personale aduse la lămurirea acestor probleme.

A. ALCĂTUIREA ORGANULUI ENDOCRIN NEURO-EPITELIAL

Materialul nostru de studiu a cuprins 38 de embrioni, dintre care 14 din colecția „Profesor Rainer" a Institutului de anatomie al I.M.F. București, 56 de suprarenale de feți și nou-născuți, 72 de suprarenale de copii și 623 de suprarenale de adulți și bătrîni.

Tehnicile întrebuințate vor fi menționate în cuprinsul lucrării.

Scanned with OKEN Scanner

In capitolul anterior am arătat că, probabil sub influenţa morfogenetică a splanchnicului, din epiteliul celomic ia naştere mugurele corticosuprarenalei, împreună cu cel al glandei interstiţiale genitale, al organului adipos periglandular şi al micilor formaţiuni care vor constitui corticalele accesorii.

Mugurele corticosuprarenal se formează în jurul unei prelungiri endoteliale a venei cardinale posterioare şi în contact direct cu splanchnicul, aşa cum se observă în figura 2.

La embrionul de 10 mm el apare constituit dintr-o zonă centrală care involuează după naştere şi o zonă periferică, care la adult va forma corticala. Tot la embrionul de 10 mm am arătat că simpatogoniile, celulele nervoase nediferenţiate încă spre un element ganglionar sau paraganglionar, coboară din direcţia crestei neurale şi se juxtapun pe faţa mediocaudală a mugurelui corticosuprarenal.

La polul caudal al acestui mugure, aşa cum a remarcat şi Kohno (212), se observă ramuri comunicante ale simpaticului, intricate cu celulele derivate din epiteliul celomic. După impregnare prin metoda Bielschowsky-Agdur, cercetătorul japonez mai sus menţionat constată aspecte clare de axoni care străbat polul caudal al mugurelui cortical.

Aglomerarea juxtacorticală a simpatogoniilor devine progresiv mai accentuată. După cum se vede în figura 3, ele se adună în special în unghiul dintre prima arteră trimisă de aortă parenchimului glandular şi acest parenchim. Apoi, pe măsură ce se formează tot mai multe celule derivate din creasta neurală, ele coboară de-a lungul glandelor genitale, ajungînd pînă la nivelul bifurcaţiei iliacelor.

La embrionul cu diametrul cranio-caudal de 12 mm, aproximativ în a 35-a zi a vieţii intrauterine, toată faţa mediocaudală a glandelor celomice (corticosuprarenale şi glandele genitale) este acoperită de aceste grupe de simpatogonii. Ele alcătuiesc mase compacte de la polul superior al corticosuprarenalei, pînă la polul inferior al glandei genitale, după cum se observă şi în reconstrucţia plastică făcută de noi după un embrion cu dimensiunea mai sus menţionată (fig. 4).

În acest stadiu al dezvoltării ontogenetice, stadiu în care celulele corticale şi viitoarele celule medulare sînt separate în formaţii distincte, aşa cum se întîlnesc la peştii inferiori, am constatat, prin determinări volumetrice bazate pe reconstrucţia plastică din figura 5, că volumul ocupat de cele două corticale este de aproximativ 20 microni cubi, iar volumul ocupat de grupele de simpatogonii depăşeşte 22 microni cubi. Este singurul stadiu din cursul evoluţiei ontogenetice, în care ţesutul glandular de origine nervoasă depăşeşte ca volum pe acela derivat din epiteliul celomic. Filogenetic, pînă la amfibieni, ţesutul paraganglionar este de asemenea predominant ca volum faţă de ţesutul cortical.

La embrionii cu diametrul cranio-caudal de 13, 14 şi 15 mm, îngrămădirea juxtacorticală a simpatogoniilor continuă. Concomitent se poate constata o tendinţă mai netă de aglomerare a acestor ele-

Scanned with OKEN Scanner

mente în formații compacte preaortice, mai ales în spațiul dintre cele două mezenterice. În acest loc apare în mod treptat o masă bilobată de simpatogonii, unită printr-un istm median. Este rudimentul paraganglionului descris de Zuckerkandl și cunoscut sub denumirea de „paraganglionul preaortic".

La embrionii de 14—15 mm am constatat că celulele corticosuprarenalei suferă un proces de îngrămădire pe fața medio-caudală a glandei. Între grupele celulare apar spații libere, spre care se îndreaptă fibre desprinse din trunchiul primitiv al splanchnicului. Urmărind traiectul lor pe secțiunile în serie, am putut constata că ele au o continuitate morfologică neîntreruptă pînă în măduva spinării și nu trec prin lanțul ganglionar preaortic, a cărui dezvoltare începe din acest stadiu. Tot acest proces de restructurare celulară pregătește pătrunderea intracorticală a primelor ramuri de inervație proprie a glandei. O nouă reconstrucție plastică a regiunii de dezvoltare a suprarenalei, efectuată după un embrion de 15 mm avînd o vîrstă aproximativă de 40 de zile, ne-a arătat că cele două glande derivate din epiteliul celomic ocupă un volum de aproximativ 58—60 microni cubi, iar țesutul alcătuit din simpatogonii ocupă un volum de aproximativ 50 microni cubi. În comparație cu embrionul de 12 mm se poate constata că dezvoltarea țesutului cortical a fost mai intensă decît a țesutului de origine nervoasă.

La embrionul de 17 mm spațiile dintre grupele de celule corticale devin mai largi și mai adînci, pătrunzînd în unele locuri pînă la centrul glandei. Prin aceste spații, progresînd în direcție mediolaterală, încep să pătrundă din ce în ce mai adînc ramurile splanchnicului.

Tot în acest stadiu, între a 40-a și a 45-a zi a vieții intrauterine, încep să pătrundă în corticosuprarenală și celulele nervoase încă nediferențiate, spre un element ganglionar sau paraganglionar, așa-numitele „simpatogonii".

La început simpatogoniile pătrund în corticală o dată cu progresiunea mediolaterală a fibrelor nervoase, fiind purtate spre centrul glandei de către capătul periferic al ramurilor splanchnicului, așa cum se vede în figura 6. Ele alcătuiesc un plasmodiu nucleat, dispus în rozetă în jurul nervului respectiv. Acest mod de pătrundere intracorticală a simpatogoniilor permite celulelor nervoase să rămînă legate direct de trunchiurile care le-au purtat în interiorul parenchimului glandular de origine epitelială. În acest fel, conexiunea dintre celulele care vor forma medulara și ramurile splanchnicului se stabilește din cele mai timpurii stadii ale embriogenezei.

O altă parte a simpatogoniilor pătrund în corticală independent de trunchiurile nervoase, cel puțin în aparență. Ele se aglomerează în special în interstițiul dintre zona centrală și zona periferică a glandei, alcătuind mici aglomerări de nuclee hipercromatice (fig. 7).

Tot în această epocă se face și pătrunderea neurofibrilelor în ganglionul preaortic (fig. 8).

Scanned with OKEN Scanner

Invazia intracorticală a elementelor derivate din creasta neurală continuă la intervale variate, în tot cursul vieții intrauterine. Această invazie este deosebit de intensă în cea de a doua lună a dezvoltării ontogenetice, cînd reproduce, într-o oarecare măsură, fazele evoluției filogenetice de la peștii superiori la păsări.

Reconstrucția plastică făcută de noi după un embrion cu diametrul cranio-caudal de 18 mm, în vîrstă de aproximativ 45 de zile, arată o creștere importantă în volumul celor două corticosuprarenale, volum care ajunge la aproape 120 microni cubi. La acelaşi embrion, masa de celule de origine nervoasă, situată între cele două corticale şi glandele genitale, ocupă un volum de aproximativ 60 microni cubi, deci jumătate din volumul țesutului cortical, așa cum se vede în figura 9.

La embrionul cu diametrul cranio-caudal de 18 mm, făcînd impregnații după metoda Bielschowsky-Gross, am observat pentru prima dată ramificații pericelulare ale trunchiurilor nervoase, pătrunse în corticală. Aceste anse nervoase apar în jurul elementelor glandulare ale zonei periferice, care la adult va forma corticala. Aproape toți cercetătorii afirmă că această glandă nu posedă inervație proprie şi că este străbătută doar de trunchiurile nervoase ale medularei şi de ramuri perivasculare. Tehnicile histologice utilizate de noi ne-au permis să punem în evidență o inervație corticală din a 45-a zi a vieții intrauterine (fig. 10). Microfotografia prezentată de noi lasă să se vadă fibrele proprii ale celulelor corticale, terminîndu-se în jurul elementelor glandulare prin neuro-fibrile liniare sau ochiuri pericelulare. Nu am constatat terminații intracelulare.

Tot la embrionul de 18 mm corticosuprarenala este străbătută de fibre nervoase, care se desprind din splanchnic, la nivelul emergenței mezentericii superioare, trec prin mugurele primitiv al ganglionului solar şi ajung pe această cale ocolită la parenchimul glandular, fără a face sinapse în masa ganglionilor.

La embrionul de 30 mm, spre sfîrşitul lunii a 3-a a vieții intrauterine, grupele de celule nervoase intracorticale suferă un proces intens de neoformație celulară.

O dată cu apariția primelor granulații cromafine se observă numeroase mitoze şi diviziuni amitotice, urmate de creşterea în volum a nucleelor şi protoplasmelor viitoarelor elemente paraganglionare. Acest stadiu este însoțit de pătrunderea ramurilor terminale ale splanchnicului printre celule şi în interiorul lor. In jurul trunchiului nervos se dispun grupe compacte de celule cromafine, prezentînd în parte reacția sărurilor de crom. In interiorul protoplasmei lor se pot pune în evidență, după impregnații în bloc după metoda Bielschowsky, terminații libere liniare, cu butoane sau cu varicozități, așa cum se vede în figura 11.

La sfîrşitul perioadei embrionare am putut număra 11 trunchiuri nervoase, care pătrund în corticală venind direct din splanchnic sau trecînd prin lanțul ganglionilor plexului solar. Ele sînt formate, după observațiile noastre, numai din fibre preganglionare.

Tot la sfîrşitul perioadei embrionare, capsula conjunctivă a suprarenalei începe să prezinte o cantitate din ce în ce mai mare de fibre reticulate. La locul de pătrundere a nervilor, acest ţesut interstiţial nu se dezvoltă în direcţia circulară a capsulei, ci de-a lungul traiectului intracortical al nervilor. Observaţia noastră este valabilă mai ales pentru trunchiurile care merg direct la grupele de celule cromafine intracorticale. Aceste trunchiuri sînt îmbrăcate treptat într-o teacă conjunctivă compactă, care le izolează de parenchimul corticosuprarenal şi care se sfîrşeşte la limita corticomedulară.

Golub (137) consideră pătrunderea intracorticală a trunchiurilor nervoase drept un factor fundamental în vederea exercitării acţiunii morfogenetice a sistemului nervos.

Nu am putut consulta prima lucrare a cercetătorului sovietic menţionat mai sus, apărută într-o colecţie de cercetări ale Institutului de psihiatrie şi neurologie al Bielorusiei, şi editată la Minsk în 1934. Într-o a doua lucrare, apărută doi ani mai tîrziu, Golub studiază dezvoltarea suprarenalei şi a nervilor ei la puiul de găină şi menţionează — ca o observaţie originală, care constituie punctul fundamental al investigaţiilor sale — faptul că sistemul nervos exercită o acţiune morfogenetică în sensul transformării simpatogoniilor intracorticale în celule cromafine. El a constatat că apariţia reacţiei cromafine se observă întotdeauna după ce terminaţiile nervoase au pătruns în viitoarele celule ale medularei. Aceasta ar dovedi că simpatogoniile care au invadat parenchimul cortical devin activ-secretorii numai după ce primesc stimuli direcţi de la centrii nervoşi superiori, prin intermediul fibrelor preganglionare ale splanchnicului.

Observaţiile noastre, făcute pe suprarenale de embrion de om, confirmă constatările făcute de Golub. Aşa cum am mai menţionat, noi am putut pune în evidenţă apariţia reacţiei cromafine la embrionul de 30 mm, la sfîrşitul lunii a 3-a a vieţii intrauterine. În această perioadă se produce o pătrundere masivă intracelulară a ramurilor terminale ale fibrelor preganglionare ale splanchnicului, aşa cum se vede în figura 11 a iconografiei noastre.

La alte animale, pătrunderea intracorticală şi intracelulară a ramurilor splanchnicului se produce mai devreme decît la om. La şoarece, de exemplu, Howard-Miller a constatat că din a 15-a zi a vieţii intrauterine, suprarenala conţine mici cantităţi de adrenalină, cu acţiune evidentă asupra motilităţii intestinale. Extractele de suprarenală sînt inhibante pentru motilitatea intestinală, începînd din epoca în care primele grupuri de celule nervoase invadează parenchimul cortical. Noi am arătat că aceste celule sînt dispuse în rozetă în jurul capătului de creştere al trunchiului nervos, cu care contractează legături strînse încă din faza în care elementul derivat din creasta neurală nu s-a diferenţiat spre o celulă ganglionară sau paraganglionară (fig. 6). Alţi cercetători au constatat că în suprarenala de păsări adrenalina apare şi mai de timpuriu, putînd fi pusă în evidenţă în a 7-a sau a 8-a zi de clocire (Lewis şi Geiling, Okuda şi alţii).

Scanned with OKEN Scanner

Paralel cu dezvoltarea inervației excito-secretorii a suprarenalei se poate constata o creștere progresivă a cantității de adrenalină din glandă. Lelkes (228) constată, la sfîrșitul lunii a 3-a, prezența unei cantități de 4—5 gamma. În cursul lunii a 5-a, cercetătorul ungur a pus în evidență urme de adrenalină și în paraganglionul preaortic.

După Danish (90) în suprarenalele fătului de 7 luni s-ar găsi o cantitate de 0,1 mg adrenalină.

Niemineva și Pekkarinen (283) au încercat să stabilească și variațiile raportului noradrenalină/adrenalină în suprarenalele de feți. Cercetătorii finlandezi au constatat că în a treia lună a vieții intrauterine acest raport ar fi de 19/9 în suprarenală și de 8/3 în paraganglionul preaortic. Raportul se modifică apoi de la lună la lună, iar înainte de naștere se produce o secreție importantă a ambilor hormoni medulari și în special a noradrenalinei.

Datorită variațiilor individuale atît de mari în ceea ce privește numărul celulelor nervoase care pătrund în corticală, nu se pot menționa nici măcar cifre medii pentru o anumită vîrstă. Totuși, prezența foarte timpurie a adrenalinei în suprarenala de embrion și de făt este un fapt de observație, confirmat în foarte numeroase lucrări. Așa se și explică de ce Langlois și Rehns, Cevidalli, Fenger, Mc Cord, Neumann, Hogben, Lutz, Miller, Schlossmann, Artemov și mulți alții au constatat că extractele de suprarenală de embrion și de făt au acțiune farmacodinamică asemănătoare cu aceea a adrenalinei.

Toate aceste date demonstrează că sistemul nervos poate regla secreția de hormoni medulosuprarenali prin intermediul ramurilor preganglionare ale splanchnicului, încă din timpul vieții intrauterine. În acest mod sistemul nervos poate asigura participarea acestei secreții la dezvoltarea organismului și la menținerea constanței mediului său intern.

Nu putem explica în mod satisfăcător variațiile individuale atît de mari — constatate de noi și de alții — în ceea ce privește participarea cantitativă a celulelor derivate din creasta neurală, la formarea organului neuro-epitelial suprarenal în cursul vieții intrauterine.

După cum au demonstrat lucrările făcute de Ivanov între anii 1924 și 1932 la Institutul de anatomie al Academiei de medicină militară din Leningrad, între pătrunderea intracorticală a unui singur grup de celule anexate trunchiurilor nervoase și între pătrunderea sporadică a numeroase alte grupe în tot cursul vieții intrauterine, se pot observa nenumărate tipuri intermediare.

Ivanov (182—188) a descris modul în care iau naștere din creasta neurală celulele care vor forma paraganglionii simpatici și le-a urmărit din punctul de vedere al formei, mărimii, numărului și dispoziției lor topografice. Observațiile sale se referă, atît la viața intrauterină, cît și la dezvoltarea postnatală a suprarenalei.

Ocupîndu-se în special de structura morfofuncțională a paraganglionului preaortic, cercetătorul sovietic a constatat că acesta rămîne

vreme îndelungată în directă continuitate morfologică cu corticala. Regiunea cranială a acestui paraganglion — juxtapusă glandei epiteliale — ar forma, în tot cursul vieții intrauterine, celule care invadează corticala. Pentru ca această invazie să fie posibilă, această zonă de juxtapunere nu este separată de o capsulă conjunctivă.

Ivanov a mai făcut observația interesantă conform căreia, pe măsură ce elementele paraganglionare trec din paraganglionul preaortic în parenchimul corticosuprarenal, ele își pierd aspectul de celulă cromafină diferențiată și par a redeveni elemente primitive, de tipul simpatogoniilor și al cromafinoblastelor. Mai tîrziu, cînd contractează noi legături nervoase în interiorul corticalei, ele își reiau aspectul viitoarelor celule medulare.

În afara acestui mod de invazie intracorticală a celulelor derivate din creasta neurală, Ivanov a mai constatat că din paraganglionul preaortic se pot fragmenta formații paraganglionare mai mici, care migrează spre corticală și se juxtapun parenchimului glandular într-o regiune în care capsula conjunctivă este bine dezvoltată. Treptat însă această capsulă se resoarbe în zona de juxtapunere și, ca urmare, celulele paraganglionare pătrund în masă în interiorul corticalei. Rapiditatea cu care se formează medulara după naștere este determinată în mare măsură de numărul de elemente paraganglionare care au pătruns în corticală în cursul vieții intrauterine. Cu cît acest număr este mai mare, cu atît medulara se va forma mai repede și va atinge într-un timp mai scurt volumul pe care îl are în mod obișnuit la adult.

Reproducînd în oarecare măsură etapele evoluției filogenetice de la pești la mamifere, evoluția entogenetică se caracterizează de asemenea printr-o mare dezvoltare a țesutului paraganglionar-simpatic. Ivanov a putut individualiza în regiunea preaortică — de la emergența trunchiului celiac și pînă la bifurcația iliacelor — un număr de 26 de paraganglioni la fătul de 190 mm, un număr de 33 de paraganglioni la fătul de 290 mm și un număr de 40 de paraganglioni la noul născut. Formațiile endocrine derivate din sistemul nervos se dispun, fie în aglomerări compacte în jurul paraganglionului preaortic (forma concentrată), fie răspîndite în lungul aortei și al ramurilor sale (forma dispersată). Din punct de vedere evolutiv, Ivanov distinge paraganglioni simpatici persistenți (medulosuprarenali) și nepersistenți (extrasuprarenali).

Tot datorită variabilității de la caz la caz a numărului de celule cromafine care pătrund în corticală în cursul vieții intrauterine, există diferențe sensibile între autori în privința volumului ocupat de aceste celule în raport cu parenchimul derivat din epiteliul celomic. Din acest punct de vedere, determinările volumetrice făcute de Swinyard (416) par a fi mai precise. Reconstruind suprarenalele la embrioni și feți de negri, el a constatat că la mijlocul lunii a treia a vieții intrauterine, grupul de celule, care după naștere va forma medulara, alcătuiește 0,25% din totalul suprarenalei. Raportul corticală/medulară, în acest stadiu al dezvoltării ontogenetice, ar fi de 382,7/1. La fătul de șase luni și jumătate, Swinyard a găsit raportul corticală/medulară = 95,3/1,

iar la naştere, de 23,8/1. Se ştie că la adult acest raport ajunge la 3/1 sau 2/1.

Aceste date demonstrează că în cursul vieţii intrauterine, rolul principal în secreţia hormonilor de tipul adrenalinei l-ar juca masa mare de ţesut paraganglionar, care se găseşte în afara corticosuprarenalei. După naştere însă, acest ţesut involuează la om şi se produce o dezvoltare considerabilă a paraganglionului intracortical. Asupra acestor date vom reveni în paginile următoare.

Dezvoltarea mugurelui corticosuprarenal, apărut din epiteliul celomic sub acţiunea morfogenetică a splanchnicului, este strîns legată de pătrunderea trunchiurilor şi celulelor nervoase în corticală şi de apariţia secreţiei hormonale în elementele cromafine.

Aşa cum am mai arătat, corticosuprarenala de embrion este alcătuită din două zone, distincte la examenul microscopic şi anume: o zonă centrală-tranzitorie şi o zonă periferică-permanentă.

Zona centrală este formată din cordoane celulare bine dezvoltate, alcătuind o reţea parenchimatoasă asemănătoare zonei reticulate de la adult. Celulele ei, mari de 18—35 microni, sînt înconjurate de o bogată vascularizaţie sanguină. Protoplasma acestor celule conţine granule secretorii încă la embrionul în vîrstă de 45 de zile, după cum se vede în figura 6. Nu putem preciza natura chimică a acestor granule; ele nu conţin lipide, pigment feric sau glicogen şi nici nu se impregnează cu săruri de argint. Protoplasma celulelor zonei centrale a suprarenalei embrionare mai prezintă particularitatea de a se colora selectiv cu fucsina Ponceau.

Zona periferică este formată din elemente mai mici, de 12—20 microni, aparent fără o dispoziţie organizată. Aglomerarea celulelor sărace în protoplasmă ale acestei zone imprimă cîmpului microscopic aspectul unui plasmodiu. De aceea noi am denumit această etapă în evoluţia zonei care va forma corticala de la adult, „stadiul cu dispoziţie plasmodială". În cursul vieţii fetale, aceleaşi celule vor lua o dispoziţie lobulară, iar după naştere vor forma cordoanele atît de caracteristice ale corticalei.

Această zonă periferică, după cum reiese din descrierile făcute de noi, prezintă numeroase legături cu trunchiurile şi celulele nervoase. La nivelul acestei zone, la embrionul de 45 de zile, noi am putut impregna terminaţii pericelulare şi intercelulare ale ramurilor preganglionare ale splanchnicului (fig. 10). Pătrunderea intracorticală a viitoarelor celule ale medularei se face printre cordoanele acestei zone. Tot zona periferică a corticalei este aceea care, în tot cursul vieţii intrauterine, păstrează un contact mai mult sau mai puţin strîns cu regiunea cranială a paraganglionului preaortic, cu ganglionii plexului solar şi, în special, cu cel semilunar.

Pe măsură ce embrionul înaintează în vîrstă, diferenţa histologică dintre cele două zone ale corticalei devine progresiv mai netă, după cum se vede comparativ şi în iconografia noastră, între figura 3 (embrion de 32 de zile) şi figura 7 (embrion de 45 de zile). Între cele două zone

se formează un interstiţiu conjunctiv, în interiorul căruia se aglomerează cea mai mare parte a celulelor paraganglionare.

Existenţa acestor două zone distincte în corticala embrionară nu a fost bine cunoscută de cercetătorii mai vechi. De aceea, observînd aspectul lor microscopic diferit, ei au crezut că este vorba de un proces timpuriu de stratificare a corticalei în cele trei zone cunoscute: glomerulată, fasciculată şi reticulată. Aşa se explică de ce Soulié, în 1903, menţionează apariţia celor trei zone ale corticalei la embrionul de 14—20 mm, Costa, în 1914, la embrionul de 18 mm, Hammar, în 1925, la embrionul de 15 mm, Kohno, în 1925, la embrionul de 15—30 mm, Hett, în 1926 la embrionul de 18 mm şi aşa mai departe.

In lumina observaţiilor noastre, se înţelege că cercetătorii mai sus menţionaţi au confundat dispoziţia plasmodială a zonei periferice cu *glomerulata* şi dispoziţia în cordoane a zonei centrale cu *fasciculata* şi *reticulata*. De aceea denumirile întîlnite în lucrările lor şi ale altora de *primäre Glomerulosa* şi *primäre Fasciculo-Reticularis* trebuie omologate cu acelea de zonă periferică şi zonă centrală a corticalei. Adevăratele zone glomerulată, fasciculată şi reticulată se vor forma după naştere, după ce începe involuţia fiziologică a zonei centrale-tranzitorii.

Care este capacitatea funcţională a corticosuprarenalei embrionare şi fetale?

Nu avem încă răspunsuri mulţumitoare la această întrebare.

La embrionul de 20 mm, Hett (170) a observat că în centrul corticalei apar nişte granule secretorii, colorabile cu hematoxilină ferică. Pe măsură ce embrionul se apropie de stadiul fetal, aceste granulaţii se răspîndesc în protoplasma tuturor celulelor corticale. Semnificaţia lor funcţională este încă necunoscută.

Mai mulţi cercetători au constatat la embrionul de 2 luni că celulele din centrul corticalei devin puternic acidofile. Noi am menţionat că este vorba de o afinitate specială pentru fucsina Ponceau. Aceeaşi afinitate tinctorială a fost observată la unele dintre elementele zonei reticulate de la adult, mai ales la femeile care au trecut de 50 de ani. Se crede că aceste celule ar secreta hormoni androgeni, ceea ce explică creşterea importantă a numărului lor în cazurile de virilism corticosuprarenal.

In literatura de specialitate există lucrări care menţionează apariţia granulaţiilor lipidice în corticală în cursul lunilor a 2-a şi a 3-a ale vieţii intrauterine. Noi nu am putut pune în evidenţă aceste granulaţii înainte de luna a 4-a, iar în mod constant numai după luna a 6-a. Ele apar ontogenetic în urma granulaţiilor cromafine. Nu avem încă argumente suficient de demonstrative spre a dovedi o eventuală legătură funcţională între apariţia în timp a acestor două feluri de granulaţii, cromafine şi lipidice.

Alamani, în 1923, a dozat cantitatea de colesterol din suprarenalele de feţi şi a găsit următoarele cifre:

0,650 g	la 100 g	de substanţă	glandulară	uscată,	la	fătul	de	5 luni
1,335 „	„	„	„	„	„	„	„	6 „
2,172 „	„	„	„	„	„	„	„	7 „
2,200 „	„	„	„	„	„	„	„	8 „
4,200 „	„	„	„	„	„	„	„	9 „

Noi am cercetat lipidele totale în substanța uscată la 3 feți de 4 luni și la 4 feți de 7 luni. Dozările făcute de Comănescu au dat următoarele cifre:

la fătul de 4 luni :	6,800 g	la 100 g suprarenală
	1,342 „	„ „ „ „
	4,460 „	„ „ „ „
la fătul de 7 luni :	10,630 g	la 100 g suprarenală
	11,500 „	„ „ „ „
	7,300 „	„ „ „ „
	10,180 „	„ „ „ „

Ele arată că există variații mari individuale; nu putem preciza dacă aceste variații sînt în raport cu starea funcțională a celulei glandulare sau cu alți factori necunoscuți.

Șanta (374) a demonstrat că în corticala suprarenalelor de feți se pot pune în evidență, prin reacții histochimice, cortina și substanțe înrudite chimic cu ea.

Același cercetător a efectuat în suprarenalele de feți reacțiile histochimice obișnuite pentru acidul ascorbic. El a constatat că vitamina C este prezentă în corticală, însă în cantitate mai mică decît la adult. Zona reticulară pare a fi cea mai bogată, iar zona glomerulată cea mai săracă. Observațiile susmenționate se referă la suprarenale de carnivore.

Noi am făcut mai multe reacții histochimice pentru vitamina C în suprarenalele de feți de cobai, de la mame sacrificate pentru variate investigații experimentale. Am obținut, în general, rezultate pozitive, însă cu variații mari, atît cantitative, cît și ca dispoziție topografică și nu am putut face aprecieri mai exacte în raport cu vîrsta. Am constatat însă că acidul ascorbic este răspîndit atît în zona periferică, cît și în zona centrală și că în zona centrală el crește cantitativ, cu cît fătul se apropie de termen.

După Giroud și Martinet (134), zona centrală a corticalei ar secreta o cantitate mai mare de hormoni steroidici decît zona periferică.

Determinările făcute de Carnes (62) asupra activității androgene a suprarenalei fetale de om de 18—40 de săptămîni au arătat că această activitate, dacă există, este foarte slabă, fiind inferioară la 10 U.I. pe kg de organ proaspăt. De asemenea Wells (467) nu a putut decela o activitate androgenă în suprarenala fătului de șobolan castrat. Jost (195) a grefat testiculul fătului de șobolan în veziculele seminale ale șobolanului adult castrat și a constatat că ele exercită o acțiune andromimetică netă. Suprarenala fătului de șobolan, grefată în aceleași condiții, nu pare a exercita nici o acțiune androgenă.

După Cattaneo (63), extractele de corticosuprarenală embrionară și fetală ar conține cantități importante de colină și datorită acestui fapt ar fi hipotensive și bradicardizante.

Numeroși cercetători au încercat să pună în evidență valoarea funcțională a secreției corticosuprarenalei embrionare și fetale, prin metoda suprarenalectomiei bilaterale la mamă. În aceste cazuri ar fi trebuit

ca parenchimul cortical de la făt să acționeze ca un țesut de substituție care să permită supraviețuirea. Granzov (149), în 1927, făcînd experiența de mai sus, a constatat că iepuroaicele și cobăițele gravide suprarenalectomizate bilateral mor după același interval de timp ca și cele negravide. Corey (79), pe pisici, Nishizaki (285), pe cobai și șoareci albi, au făcut constatări asemănătoare. Rokhlina și Petrovskaia (359) au ajuns la aceleași concluzii. Grădinescu, Santa și Ionescu (148), făcînd suprarenalectomii bilaterale unor cățele și pisici, au constatat că aceste animale, în diferite stadii de gestație, suportă mai greu extirparea suprarenalelor decît martorii. Astfel, în timp ce pentru cîinii normali durata supraviețuirii este în medie de 10 ore și pentru pisici de 45 de ore, la animalele gravide media scade la 8 ore pentru cîini și la 12 ore pentru pisici. Cercetătorii romîni ajung astfel și ei la concluzia că în condiții experimentale acute suprarenalele feților nu pot suplini pe cele materne.

Sînt însă și cercetări ca acelea ale lui Novak (286), făcute pe șoareci și ale lui Rogoff și Stewart (356), făcute pe cățele gravide, care demonstrează că suprarenalectomia bilaterală este urmată de o supraviețuire mult mai lungă decît la animalul normal. Faptul că o asemenea supraviețuire prelungită a putut fi obținută și atunci cînd feții erau complet îndepărtați din uter printr-o operație cezariană dovedește că ea este datorită probabil existenței corticalelor accesorii, metaplaziei corticale a corpului galben sau a altor factori dinafara organismului fetal.

După Lux și colaboratori (245), extractele de suprarenală de făt la termen sînt capabile, în 50% din cazuri, să mențină în viață șobolani suprarenalectomizați bilateral.

Observații amănunțite făcute de Ingle și Fischer (179) au arătat că suprarenala de nou-născut dintr-o mamă suprarenalectomizată este mai mare decît a animalelor martore și că mecanismul de hipertrofie compensatorie funcționează încă din cursul vieții intrauterine.

Desigur că aceste rezultate neconcordante nu permit precizări care să depășească limitele condițiilor experimentale în care au lucrat cercetătorii mai sus menționați.

Problema este cu atît mai complexă, cu cît ea nu poate fi redusă în mod simplist la interrelațiile dintre suprarenala maternă și cea fetală. După cum au arătat Rokhlina și Petrovskaia (359) suprarenalectomia mamei este urmată la embrioni de tulburări în dezvoltarea tiroidei și a numeroase alte organe și țesuturi. Cercetătoarele sovietice au mai demonstrat că dacă la embrion mecanismul de hipertrofie compensatorie a suprarenalei nu este încă evident, el începe să apară destul de net în cursul stadiului fetal. Lucrările recente făcute de Milcu și Simionescu (272) și E. Velican, care demonstrează rolul sistemului nervos în hipertrofia compensatoare a glandelor endocrine, deschid orizonturi noi în interpretarea rezultatelor cunoscute pînă în prezent.

Cu toate rezultatele neconcordante, numeroase metode histochimice, biologice și biochimice au permis să se demonstreze că suprarenala de embrion și de făt este o glandă cu o capacitate funcțională evidentă,

Scanned with OKEN Scanner

dar al cărei rol în dezvoltarea organismului şi ale cărei caracteristici fiziologice şi biochimice hormonale sînt încă insuficient cunoscute.

Dacă la adult interpretăm variaţiile cantitative ale lipidelor şi acidului ascorbic suprarenal drept un test de elaborare şi eliminare a hormonilor steroidici, putem face interpretări asemănătoare atunci cînd la feţi de aceeaşi vîrstă constatăm variaţii cantitative importante ale substanţelor de mai sus, aşa cum rezultă din dozările noastre?

Se pare că în cursul vieţii intrauterine reglarea nervoasă a secreţiei corticosuprarenalei se face în special prin intermediul adrenalinei şi mai puţin — sau de loc — prin intermediul hormonilor stimulanţi hipofizari. După Jayler (192), corticostimulina hipofizară nu ar fi secretată, în doze biologic active, decît după naştere. Secreţia este potenţată de adrenalină. În cazurile în care, consecutiv acţiunii adrenalinei, hipofiza nu poate răspunde prin secreţia de corticostimulină, nu se produce nici scăderea acidului ascorbic din corticosuprarenală. În aceste cazuri, dacă se administrează experimental corticostimulină prin injecţii, se observă în mod obişnuit dispariţia acidului ascorbic din celulele glandulare corticale.

Problema nu poate fi privită însă prea simplist şi redusă numai la acţiunea adrenalinei asupra lobului anterior hipofizar şi a corticostimulinei hipofizare asupra corticosuprarenalei. După cum a arătat Taranţino (419), un hormon cu totul asemănător corticostimulinei hipofizare este secretat în mod normal de placentă şi poate juca un rol important în reglarea secreţiei corticosuprarenalei de făt. Pe de altă parte, noi am demonstrat experimental că toţi aceşti factori hormonali nu reprezintă decît mecanisme intermediare de reglare nervoasă. De aceea am putut produce o scădere a acidului ascorbic corticosuprarenal prin intermediul unui excitant condiţionat indiferent, deci printr-o legătură temporară în scoarţa cerebrală (244).

După Mihailova (269), se pare că ar exista un sinergism între maturarea aparatelor nervoase de recepţie din corticosuprarenală şi hipofiza anterioară. Această maturare fiind mai precoce în suprarenală, glanda este capabilă să răspundă printr-o stimulare a secreţiei sale la administrarea parenterală a corticostimulinei hipofizare, într-o epocă în care hipofiza stimulată de injecţii cu adrenalină nu poate încă secreta această corticostimulină. Plecînd de la aceste observaţii, cercetătoarea sovietică mai sus menţionată crede că şobolanii nou-născuţi ar putea înlocui experimental animalele hipofizectomizate, servind drept test pentru aprecierea activităţii biologice a hormonului corticotrop hipofizar, fără riscul de a se include în reacţie şi corticostimulina endogenă.

Problemele legate de structura morfo-funcţională a corticosuprarenalei embrionare şi fetale sînt deci departe de a fi lămurite. Dacă aspectul secretor al celulelor acestei glande este neîndoielnic, dacă anumite reacţii biologice şi histochimice permit evidenţierea elaborării intracelulare a hormonilor steroidici, nici caracteristicile biochimice ale acestor hormoni, nici modul lor de acţiune nu sînt încă cunoscute.

Din acest punct de vedere sînt interesante observaţiile făcute de Jost şi Hatey (196), care au constatat că la embrionii de iepuri decerebraţi

în uter la vîrsta de 19 zile și omoriți apoi la vîrsta de 28 de zile, acetatul de dezoxicorticosteron nu mai are capacitatea de a determina, atunci cînd este injectat, o creștere a glicogenului hepatic. Acțiunea hormonului pare a nu mai fi eficientă în lipsa creierului embrionar. Aceste observații ridică probleme numeroase și deschid perspective interesante de investigație.

Toate datele de mai sus, deși încă reduse ca număr și uneori contradictorii ca rezultate, permit totuși să se înțeleagă că suprarenala de embrion și făt secretă în mod activ anumiți produși hormonali și că sistemul nervos influențează atît această capacitate secretorie, cît și mecanismul de acțiune al hormonilor.

Toate aceste date vin în sprijinul ipotezei susținută de Parhon, încă din anul 1909, în tratatul de endocrinologie publicat în acel an (299), ipoteză conform căreia funcțiile hormonale ar juca un rol important în viața embrionară și fetală, intervenind în procesele de histo- și organogeneză, precum și în producerea anumitor distrofii, care apar în cursul vieții intrauterine.

Importanța secretorie a suprarenalei embrionare și fetale mai este demonstrată și de marea cantitate de parenchim glandular, care se dezvoltă în cursul vieții intrauterine.

Am arătat raportul volumetric dintre corticală și masa paraganglionară preaortică la embrionii de 12, 15 și 18 mm, determinat după reconstrucțiile plastice făcute de noi. Reamintim că în a 45-a zi a vieții embrionare cele două corticale ocupă un volum de 120 microni cubi.

Într-o lucrare anterioară am arătat raportul între diferite diametre ale zonelor centrate și periferice ale corticalei la embrionii de 8, 12, 15, 18, 24 și 27 mm. Am arătat că spre sfîrșitul celei de a treia luni, zona centrală reprezintă mai mult de 70% din volumul total al corticalei (440), (446).

După Lucien, Parisot și Richard (241), suprarenala prezintă în cursul vieții fetale următoarele variații ponderale:

în luna a	3-a	greutate absolută	0,10 g;	greutate relativă	1/300
„ „ „	4-a	„	„	0,50 g;	„	„	1/150
„ „ „	5-a	„	„	1,50 g;	„	„	1/250
„ „ „	6-a	„	„	2,10 g;	„	„	1/350
„ „ „	7-a	„	„	3,20 g;	„	„	1/400
„ „ „	8-a	„	„	5,40 g;	„	„	1/430
„ „ „	9-a	„	„	7,00 g;	„	„	1/450

Din aceste cifre rezultă că la începutul stadiului fetal (luna a 4-a) suprarenala are cea mai mare greutate relativă, iar la sfîrșitul stadiului fetal (luna a 9-a), cea mai mare greutate absolută.

Mutel (279) a constatat că în luna a 3-a suprarenala este egală ca volum rinichiului și reprezintă 1/600 din embrion. În luna a 6-a ea reprezintă 1/3 din rinichi și 1/900 din făt, iar în luna a 8-a 1/5 din rinichi și 1/1 400 din făt. Determinările ponderale făcute de Blumenau și alții au demonstrat încă în 1900 că la fătul de 8—9 luni suprarenala are o greutate absolută egală cu aceea a glandei unui copil de

10—15 ani. La această vîrstă, Swinyard (416) a constatat că suprarenala are un volum de 3861,5 mm³, dintre care 85,1% sînt reprezentați de parenchimul zonei tranzitorii. Din acest volum, medulara nu reprezintă decît 17,9 mm³.

Datele mai sus menționate dovedesc, volumetric și ponderal, că în cursul vieții intrauterine organismul dispune de o masă considerabilă de parenchim glandular corticosuprarenal. De altfel, la multe animale suprarenalele de făt sînt mai mari ca volum decît cele de la adult. Această dezvoltare considerabilă este legată, probabil, de nevoile organismului și demonstrează o dată mai mult importanța funcțională a suprarenalei în cursul vieții intrauterine.

Reglarea nervoasă a suprarenalei embrionare și fetale, precum și condițiile de eliminare în circulația generală a produșilor secretați, sînt strîns legate de vascularizația acestei glande.

Figura 2 din lucrarea noastră demonstrează că primul mugure cortical, juxtapus splanchnicului, se formează în jurul unei prelungiri endoteliale a venei cardinale posterioare. Această prelungire reprezintă rudimentul viitoarei vene centrale a suprarenalei care, după cum vom arăta în capitolul următor, joacă un rol important în structura morfofuncțională a glandei la adult. Dispoziția perivenoasă care caracterizează, din punct de vedere topografic, evoluția filogenetică a suprarenalei și în special a corticalei, se păstrează și în cursul evoluției ontogenetice.

Formarea primului mugure cortical în jurul unei prelungiri endoteliale a venei cardinale posterioare permite ca de la început produșii de secreție ai celulelor endocrine să fie excretați în circulația embrionului, să participe la procesele de organo- și histogeneză.

La embrionii cu diametrul cranio-caudal de 11—13 mm, involuția fiziologică a venelor cardinale posterioare este urmată de stabilirea unor noi legături între vena centrală a mugurelui corticosuprarenal și anastomozele intersubcardinale.

În partea dreaptă, zona de vărsare a venei suprarenale în subcardinală devine un segment constitutiv al venei cave inferioare. În partea stîngă vena subcardinală involuează de asemenea și o parte dintre anastomozele intersubcardinale vor da naștere venei renale cu segmentul de vărsare al venei suprarenale stîngi.

La embrionul de 18 mm, în a 45-a zi a vieții intrauterine, vena cavă inferioară este constituită și am putut vedea prima venă centrală vărsîndu-se direct în ea. Vasul eferent corticosuprarenal are forma unui „Y" răsturnat, cele două brațe pătrunzînd între zonele centrală și periferică ale corticalei embrionare.

Intr-un stadiu în care celulele derivate din creasta neurală, care vor forma medulosuprarenala, de-abia au început să invadeze corticala, această glandă are o venă centrală, un colector central, cu traiectul pe care îl întîlnim la adult. De altfel întreaga circulație arterială și venoasă a suprarenalei embrionare se dezvoltă ca o circulație corticală.

Intre a 40-a și a 50-a zi a vieții intrauterine apar primele ramuri trimise de aortă direct către corticală. Glanda este apoi străbătută de

Scanned with OKEN Scanner

colaterale ale arterei metanefrosului şi în special de acelea care formează trunchi comun cu vasele organului adipos perisuprarenal. Aspecte mai caracteristice ale dezvoltării vascularizaţiei arteriale au fost prezentate de noi în iconografia unei lucrări mai vechi (440).

Spre sfîrşitul lunii a 2-a a vieţii intrauterine vascularizaţia suprarenalei are, în linii mari, aceeaşi dispoziţie topografică, ca şi la adult, ramurile arteriale fiind concentrate în trei grupuri: superior, format din colateralele diafragmaticii inferioare, mijlociu, format din colateralele aortei, şi inferior, format din colateralele renalei şi ale arterei organului adipos.

Spre sfîrşitul lunii a treia, cînd embrionul trece în stadiul fetal şi începe proliferarea grupelor de cromafinoblaste intracorticale, se poate vedea cum ramurile arteriale trimit prelungiri endoteliale spre aceste grupuri. În general, proliferarea endotelială a vaselor de neoformaţie se face de-a lungul trunchiurilor nervoase care se sfîrşesc în celulele paraganglionare.

În cursul stadiului fetal, cînd corticala este mereu invadată de grupuri de celule cromafine formate în polul cranial al paraganglionului aortic, am observat cum aceste celule de invazie sînt uneori însoţite nu numai de nervi, ci şi de vase mici, desprinse din cercul arterial al paraganglionului preaortic. Ele reprezintă primele vase proprii ale ţesutului care va forma medulara. După involuţia paraganglionului preaortic, parte din aceste vase se transformă în simple canale intercomunicante între medulosuprarenală şi plexul solar. Ele alcătuiesc, conform investigaţiilor noastre care vor fi prezentate în capitolul următor, un sistem-port medulo-solar şi, în acelaşi timp, calea hemo-neurocrină a secreţiei suprarenale.

Dezvoltarea vascularizaţiei corticalei embrionare se face într-o strînsă legătură cu aceea a mugurelui adipos periglandular.

După cum am mai afirmat, observaţiile noastre microscopice arată că acest mugure ia naştere din aceleaşi celule ca şi zona periferică a corticalei, deci din aceleaşi celule ca şi corticosuprarenala de adult.

Mugurele organului adipos devine mai evident la embrionul cu diametrul cranio-caudal de 18 mm, în vîrstă de aproximativ 45 de zile. El se dezvoltă în special pe faţa mediocaudală a suprarenalei.

În cursul stadiului embrionar, elementele sale constitutive suferă un proces de orientare vasculotropă, orientare determinată de apariţia arterei proprii acestui organ, la embrionul de 20 mm, aşa cum se vede în iconografia unei lucrări făcute de noi cu acest subiect (440). Artera organului adipos perisuprarenal se dezvoltă, fie ca o colaterală a vasului aferent al metanefrosului, fie ca un vas independent, care se desprinde deseori din aortă din acelaşi loc cu artera corticală medie.

O parte dintre ramurile terminale ale arterei organului adipos pătrund în corticală şi se capilarizează în segmentul caudal al glandei. Alte ramuri terminale rămîn extraglandulare şi se capilarizează în grămezile de celule pericapsulare, între suprarenală şi rinichi. În acest spaţiu apar insule de neoformaţie vasculară, cu aspect lobular. Treptat, celulele se dispun în acelaşi mod ca şi scheletul vascular, realizînd aglomerări locale care amintesc structura glandelor endocrine.

Scanned with OKEN Scanner

Ca şi corticosuprarenala, organul adipos este pătruns de ramuri ale splanchnicului. Aceste ramuri se dezvoltă însă după luna a 6-a a vieţii intrauterine, făcînd sinapse la nivelul plexului solar. Este vorba, deci, de fibre postganglionare.

Între insulele de elemente reticulo-endoteliale care din a 4-a lună a vieţii intrauterine încep să se transforme în celule adipoase, se găsesc răspîndite elemente paraganglionare simpatice, dintre care unele prezintă granulaţii cromafine. Se pot întîlni şi mici glande corticale accesorii. Aceste corticale accesorii sînt aşezate în masa organului adipos fără vreo dispoziţie topografică caracteristică, spre deosebire de celulele paraganglionare care sînt anexate trunchiurilor vasculare şi nervoase, uneori fiind cuprinse în chiar teaca lor conjunctivă.

Rezultă din observaţiile făcute de noi că organul adipos perisuprarenal (care la adult va alcătui aşa-numita „capsulă adipoasă perirenală") şi corticosuprarenala se dezvoltă embriologic din aceleaşi celule şi au o vascularizaţie şi o inervaţie comună.

Aceste legături morfofuncţionale se păstrează şi la adult, la care — în colaborare cu E. Velican — am demonstrat că apare o vascularizaţie de tip port adiposo-corticală, care ar putea permite grăsimii brune glandulare din jurul glandei să pătrundă direct în parenchimul cortical. Toate aceste observaţii ne-au făcut posibilă ipoteza conform căreia organul adipos din jurul glandei suprarenale ar putea funcţiona ca un rezervor de materii prime în vederea elaborării hormonilor steroidici ai corticalei. Vom reveni în capitolul următor asupra acestei probleme.

Dezvoltarea continuă a vascularizaţiei suprarenalei embrionare face ca treptat dispoziţia plasmodială a zonei periferice să fie înlocuită cu o dispoziţie lobulară. Ea este determinată în primul rînd de pătrunderea în corticală a unui număr din ce în ce mai mare de vase şi nervi.

Trunchiurile nervoase vin nu numai din splanchnic, ci şi din plexul solar şi mai ales din ganglionul semilunar. Primele fibre trimise de acest ganglion suprarenal se văd, după observaţiile noastre, la sfîrşitul celei de a 4-a luni a vieţii intrauterine. În cursul lunilor a 5-a şi a 6-a, trunchiurile nervoase care vin la suprarenală au tendinţa să se grupeze în două formaţii distincte. Un pedicul alcătuit din ramurile terminale ale splanchnicului mare are tendinţa să ia o poziţie mai dorsală şi pătrunde în glandă pe faţa posteromedială. Un alt pedicul, alcătuit în special din fibre ale plexului solar, are tendinţa de a se plasa mai anterior şi pătrunde în glandă pe faţa medială. Acest ultim pedicul cuprinde numeroase fibre postganglionare şi mici formaţii ganglionare aşezate pe traiectul trunchiurilor nervoase. Atunci cînd corticala vine în contact direct cu faţa laterală a ganglionilor semilunari, aşa cum se întîmplă la un număr destul de mare de feţi (4 din 6 observaţii), acest pedicul este foarte mic şi alcătuieşte o punte de continuitate anatomică între ganglionii nervoşi şi parenchimul cortical.

Trunchiurile nervoase pătrund perpendicular pe suprafaţa corticalei; unele străbat glanda învelite în teci conjunctive şi se termină în grupele intracorticale de celule cromafine. Alte trunchiuri nervoase dau ramuri

subcapsulare, din care iau naştere plexuri mici, care prind în ochiurile lor cordoanele celulare, individualizate la această epocă numai în regiunea subcapsulară.

Nu am observat în corticosuprarenale de făt terminaţii intracelulare, dar am remarcat, ca şi la embrion, terminaţii intercelulare sub formă de neurofibrile liniare. În viitoarele elemente medulare se întîlnesc terminaţii intracelulare în butoane şi varicozităţi.

În tot cursul perioadei fetale, suprarenala este irigată de un număr de vase din ce în ce mai mare. Ele sînt colaterale ale arterelor: diafragmatică inferioară, aortă, renală şi ale vasului propriu al organului adipos.

În cursul lunii a 5-a am observat apariţia unui cerc arterial perilarizează sub capsula glandei şi ramuri lungi, care uneori ajung pînă la glandular din care pornesc spre corticală ramuri scurte, care se capigrupele de celule cromafine. Celulele fiecărei zone de capilarizare a acestor noi vase se dispun de-a lungul scheletului conjunctivo-vascular şi de-a lungul trunchiurilor nervoase. Această orientare vasculo-neurotropă a elementelor endocrine este însoţită şi de o invadare a corticalei de către prelungiri fibroase ale capsulei conjunctive a glandei. Ele delimitează în spaţii tot mai mici aglomerările perivasculare ale celulelor, dînd o dispoziţie lobulară întregii zone periferice.

Lobulii, centraţi de o arteriolă şi un nerv şi limitaţi de o capsulă conjunctivă, sînt dispuşi într-un singur rînd, în grosimea zonei externe a corticalei. Ei apar în lunile a 3-a şi a 4-a ale vieţii intrauterine în regiunea mediocaudală a suprarenalei şi în lunile a 5-a şi a 6-a în regiunea laterocranială.

Spre sfîrşitul lunii a 6-a am observat formarea unei noi reţele vasculare în zona subcapsulară. Ramurile terminale ale acestei reţele se îndreaptă perpendicular în direcţia venei centrale, dislocînd aglomerările celulare perivasculare mai vechi şi creînd astfel lobuli secundari, limitaţi la rîndul lor de un înveliş conjunctiv periferic.

Reţeaua capilară a fiecărei arteriole emite o venulă, care îşi face apariţia în spaţiul interlobular în cursul lunii a 7-a a vieţii intrauterine. Venulele alcătuiesc, de asemenea, o arcadă subcapsulară, din care pleacă ramuri satelite ale arterelor, cu excepţia vaselor aferente trimise de aortă, care nu au altă venă satelită în afara venei centrale. Venele satelite ale arterelor din grupul superior şi inferior se varsă în diafragmatica inferioară, în vena renală şi în vena organului adipos.

Astfel, spre sfîrşitul vieţii intrauterine apare o a doua circulaţie eferentă a corticalei. Ea formează, împreună cu vena centrală, un vast sistem de colectare a secreţiei glandulare, care poate ajunge pe căi numeroase în circulaţia generală.

Toată această neoformare vasculară este însoţită de o segmentare continuă a lobulilor corticali în formaţii secundare, terţiare etc. Grosimea acestor lobuli este cu atît mai mică, cu cît numărul lor devine mai mare. Ei ajung astfel să ia aspectul de cordoane celulare cilindrice, alungite între capsula conjunctivă şi zona centrală a corti-

Scanned with OKEN Scanner

subcapsulare, din care iau naştere plexuri mici, care prind în ochiurile lor cordoanele celulare, individualizate la această epocă numai în regiunea subcapsulară.

Nu am observat în corticosuprarenale de făt terminaţii intracelulare, dar am remarcat, ca şi la embrion, terminaţii intercelulare sub formă de neurofibrile liniare. În viitoarele elemente medulare se întîlnesc terminaţii intracelulare în butoane şi varicozităţi.

În tot cursul perioadei fetale, suprarenala este irigată de un număr de vase din ce în ce mai mare. Ele sînt colaterale ale arterelor: diafragmatică inferioară, aortă, renală şi ale vasului propriu al organului adipos.

În cursul lunii a 5-a am observat apariţia unui cerc arterial periglandular din care pornesc spre corticală ramuri scurte, care se capilarizează sub capsula glandei şi ramuri lungi, care uneori ajung pînă la grupele de celule cromafine. Celulele fiecărei zone de capilarizare a acestor noi vase se dispun de-a lungul scheletului conjunctivo-vascular şi de-a lungul trunchiurilor nervoase. Această orientare vasculo-neurotropă a elementelor endocrine este însoţită şi de o invadare a corticalei de către prelungiri fibroase ale capsulei conjunctive a glandei. Ele delimitează în spaţii tot mai mici aglomerările perivasculare ale celulelor, dînd o dispoziţie lobulară întregii zone periferice.

Lobulii, centraţi de o arteriolă şi un nerv şi limitaţi de o capsulă conjunctivă, sînt dispuşi într-un singur rînd, în grosimea zonei externe a corticalei. Ei apar în lunile a 3-a şi a 4-a ale vieţii intrauterine în regiunea mediocaudală a suprarenalei şi în lunile a 5-a şi a 6-a în regiunea laterocranială.

Spre sfîrşitul lunii a 6-a am observat formarea unei noi reţele vasculare în zona subcapsulară. Ramurile terminale ale acestei reţele se îndreaptă perpendicular în direcţia venei centrale, dislocînd aglomerările celulare perivasculare mai vechi şi creînd astfel lobuli secundari, limitaţi la rîndul lor de un înveliş conjunctiv periferic.

Reţeaua capilară a fiecărei arteriole emite o venulă, care îşi face apariţia în spaţiul interlobular în cursul lunii a 7-a a vieţii intrauterine. Venulele alcătuiesc, de asemenea, o arcadă subcapsulară, din care pleacă ramuri satelite ale arterelor, cu excepţia vaselor aferente trimise de aortă, care nu au altă venă satelită în afara venei centrale. Venele satelite ale arterelor din grupul superior şi inferior se varsă în diafragmatica inferioară, în vena renală şi în vena organului adipos.

Astfel, spre sfîrşitul vieţii intrauterine apare o a doua circulaţie eferentă a corticalei. Ea formează, împreună cu vena centrală, un vast sistem de colectare a secreţiei glandulare, care poate ajunge pe căi numeroase în circulaţia generală.

Toată această neoformare vasculară este însoţită de o segmentare continuă a lobulilor corticali în formaţii secundare, terţiare etc. Grosimea acestor lobuli este cu atît mai mică, cu cît numărul lor devine mai mare. Ei ajung astfel să ia aspectul de cordoane celulare cilindrice, alungite între capsula conjunctivă şi zona centrală a corti-

Scanned with OKEN Scanner

calei, ale cărei celule nu iau parte la acest proces. Subdivizarea lobulilor ajunge la maximum în momentul naşterii.

O evoluţie asemănătoare o are şi organul adipos periglandular, a cărui dezvoltare este indisolubil legată de aceea a corticalei. Întrebuinţînd fixatori cu acid osmic, noi am constatat adesea că primele granulaţii lipidice apar concomitent în celulele corticale şi cele ale organului adipos periglandular.

Pînă în a 6-a lună a vieţii intrauterine, acest organ adipos are, topografic, o dispoziţie perisuprarenală netă, strîns legată de dezvoltarea în comun a celor două parenchimuri. La sfîrşitul lunii a 6-a, insulele de neoformaţie ale ţesutului adipos ajung la sinusul parietorenal, iar la sfîrşitul lunii a 7-a, la polul caudal al rinichiului. La acest nivel, circulaţia arterială şi venoasă a organului adipos se anastomozează cu vasele glandelor genitale, alcătuind arcuri exorenale, care sînt în legătură şi cu circulaţia corticosuprarenalei.

Cînd fătul a ajuns la termen, suprarenalele sale au legături nervoase şi vasculare analoge celor care se întîlnesc la adult. Microscopic, celulele glandulare prezintă aspecte secretorii, iar prin metode histochimice, bio-chimice şi biologice se pot evidenţia secreţii hormonale variate.

Alcătuirea organului endocrin este însă complet diferită faţă de ceea ce numim în mod obişnuit „glandă suprarenală".

In primul rînd nu există încă o medulară. Cu multă atenţie, se pot vedea mici grupe de celule cromafine răspîndite pe alocuri în masa parenchimului cortical. Numărul lor este foarte variabil, în raport direct cu cantitatea de celule paraganglionare care au invadat corticala în cursul vieţii intrauterine. Medulara se dezvoltă, deci, în cursul vieţii extrauterine, dar la naştere există o cantitate considerabilă de ţesut cromafin în paraganglionul preaortic şi în alţi paraganglioni simpatici extracorticali.

In al doilea rînd, corticala este alcătuită în cea mai mare parte din zona centrală tranzitorie, care involuează după naştere. Zona periferică permanentă este încă puţin dezvoltată, iar celulele sale prezintă un început de dispoziţie în cordoane. În suprarenala de nounăscut nu se pot observa aspecte evidente de juxtapunere corticomedulară, aşa cum vedem în suprarenala de adult. Pentru ca această juxtapunere să se poată efectua şi pentru ca medulara şi corticala să se poată dezvolta pînă la volumul lor obişnuit, este necesară producerea încă a unui proces important în alcătuirea organului neuroepitelial suprarenal şi anume, *involuţia zonei tranzitorii* (fig. 51).

Semnele care indică începutul involuţiei zonei tranzitorii apar cu regularitate în cursul lunii a 7-a a vieţii intrauterine. Apoi, timp de 2—3 ani, se desfăşoară o serie de faze succesive de degenerare şi resorbţie a parenchimului degenerat, la sfîrşitul cărora zona centrală a corticalei embrionare şi fetale dinspre complet. In spaţiul rămas liber prin această involuţie se dezvoltă cu rapiditate corticala şi medulara

şi are loc juxtapunerea celor două parenchimuri endocrine care alcătuiesc suprarenala.

Faptul că numeroşi cercetători au confirmat observaţiile făcute în anul 1927 de către Keene şi Hewer (203), privitoare la lipsa involuţiei postnatale a zonei centrale la anencefali, demonstrează că există o strînsă legătură între dezvoltarea sistemului nervos şi involuţia fiziologică a acestui parenchim glandular. Mecanismul probabil al acestei interrelaţii va fi discutat mai departe. Observaţia de mai sus permite să se afirme că procesul de involuţie al zonei tranzitorii a suprarenalei este influenţat de reglarea nervoasă a acestei glande. De aceea credem că acest proces trebuie studiat amănunţit atunci cînd se cercetează rolul sistemului nervos în dezvoltarea glandei suprarenale.

Conform observaţiilor noastre, zona centrală tranzitorie a corticalei derivă din acelaşi mugure de neoformaţie al epiteliului celomic ca şi glandele interstiţiale genitale.

Variaţiile de volum ale acestei zone în cursul stadiului embrionar au fost prezentate de noi în lucrări anterioare (440), (446). Am arătat, printre altele, că raportul volumetric: zona centrală/zona periferică, creşte astfel:

0,66 la embrionul de 18 mm
1,50 la embrionul de 24 mm
1,66 la embrionul de 27 mm
1,71 la embrionul de 30 mm

La sfîrşitul stadiului embrionar, zona centrală a corticalei reprezintă peste 70% din volumul total al glandei. La naştere, după determinările lui Swinyard (415) această zonă depăşeşte 85% din totalul volumului glandei suprarenale.

Toate aceste cifre arată că aproape totalitatea parenchimului secretor al suprarenalei embrionare şi fetale este reprezentat de celulele acestei zone tranzitorii. Este probabil ca şi natura secreţiei hormonale a suprarenalei, care se dezvoltă în cursul vieţii intrauterine, să fie influenţată de caracteristicile secretorii ale acestor celule. Astfel s-ar explica faptul că extrasele de suprarenală de embrion şi făt nu au acţiune asemănătoare cu acelea de la suprarenala de adult, şi că mecanismul de hipertrofie compensatoare nu funcţionează după aspectul obişnuit întîlnit în corticosuprarenala matură.

Reluînd observaţiile simultane pe care Kern, Thomas şi Kawamura le-au publicat în anul 1911, noi am cercetat la om aspectele microscopice ale involuţiei zonei tranzitorii şi am constatat următoarele:

La fătul de 7 luni, zona centrală a corticalei începe să prezinte o stază abundentă. Ea este strict localizată numai în interiorul sinusurilor acestui parenchim glandular. In zona periferică a corticalei, ca şi în micile aglomerări de celule cromafine, sinusurile sanguine nu prezintă în lumene aglomerări de hematii. Uneori, staza este foarte accentuată şi se însoţeşte de rupturi ale peretelui sinusal, cu extravazări de hematii în parenchimul endocrin. Alteori se văd şi trombusuri fibrinoase.

Scanned with OKEN Scanner

In lunile a 8-a şi a 9-a această stază se însoţeşte de o infiltraţie difuză cu celule rotunde, cu aspect microscopic de limfocite mature. Ele se găsesc atît în vase, cît şi în afara lor, alcătuind aglomerări în focare, care dislocă cordoanele celulare şi uneori le fragmentează.

In această epocă, factori foarte variaţi şi în special infecţii de cele mai variate etiologii, pot transforma staza zonei tranzitorii într-o hemoragie masivă a întregului parenchim glandular. Astfel se explică frecvenţa cu care se întîlnesc hemoragiile intrasuprarenale la nou-născuţi.

La naştere, staza şi infiltraţia celulară sînt urmate de apariţia unei degenerescenţe celulare masive, care cuprinde cam în acelaşi interval de timp toate elementele secretorii ale zonei centrale. La examenul microscopic degenerescenţa apare cel mai adesea sub un aspect „granular" şi atinge intensitatea maximă la nou-născut.

În lunile următoare începe resorbţia elementelor degenerate. În special în lunile a 3-a şi a 4-a ale vieţii extrauterine se observă în vase numeroşi corpusculi coloidali, care par rezultaţi dintr-o secreţie holocrină a protoplasmei celulelor glandulare. Această masă coloidală, puternic fucsinofilă, umple sinusurile sanguine şi limfatice şi prezintă o abundenţă maximă la copilul de 4 luni. În urma ei nu rămîne decît scheletul vasculo-conjunctiv al zonei involuate, alcătuind ochiuri libere între zona periferică, care va forma corticala la adult şi grupele de celule cromafine, care vor alcătui medulara. Toate aceste faze ale involuţiei zonei tranzitorii sînt prezentate în figurile 1—6 ale lucrării noastre menţionate la bibliografie (446).

In cursul resorbţiei parenchimului glandular al zonei involuate, la care participă în mod activ celulele reticulo-endoteliale ale mugurilor vasculari de neoformaţie, se poate observa o înmulţire impresionantă a acestor celule. Însă, paralel cu efectuarea resorbţiei menţionate, aceste elemente reticulo-endoteliale împreună cu celulele de infiltraţie se transformă în celule conjunctive fixe. Ele încep să depună în jurul lor substanţă fundamentală colagenă, care îngroaşă reţeaua vasculo-conjunctivă a zonei involuate. Această reţea, comprimată din două părţi prin creşterea centrifugă a medularei şi creşterea centripetă a corticalei, se transformă într-o capsulă compactă, interpusă între cele două parenchimuri glandulare care tind să vină în contact direct. Capsula este clar vizibilă la copilul de 2—3 ani. Mai tîrziu ea se resoarbe complet şi astfel în al 3-lea şi al 4-lea an al copilăriei, corticala şi medulara se juxtapun pe toată suprafaţa externă a paraganglionului intracortical, între ele dezvoltîndu-se o reţea vasculară foarte bogată.

Ca urmare a involuţiei zonei tranzitorii, după naştere suprarenala suferă o pierdere importantă în volum şi în greutate. După cifrele obţinute de noi pe grupe de 3 copii de vîrstă apropiate, cifre care corespund în general cu cele obţinute şi de alţi cercetători, această scădere ar evolua în felul următor:

Scanned with OKEN Scanner

Greutatea suprarenalei:

La naştere					cifră medie	6,30 g
„	3 luni	de	la	naştere	„ „	6,56 g
„	6 „	„	„	„	„ „	5,10 g
„	9 „	„	„	„	„ „	4,00 g
„	12 „	„	„	„	„ „	2,98 g
„	15 „	„	„	„	„ „	3,30 g
„	18 „	„	„	„	„ „	3,38 g
„	21 „	„	„	„	„ „	3,56 g
„	24 „	„	„	„	„ „	4,20 g
„	30 „	„	„	„	„ „	5,10 g

Apoi greutatea creşte progresiv pînă la vîrsta de 10 ani, cînd ajunge să depăşească greutatea suprarenalei fătului la termen. Acest lucru trebuie reţinut: fătul la termen are nevoie de o cantitate de parenchim suprarenal tot atît de mare, ca şi un copil de 10 ani. Raportînd acest fapt la volumul total al corpului, se poate deduce importanţa considerabilă pe care hormonii secretaţi de corticală o au în cursul dezvoltării intrauterine. Nu trebuie însă să se piardă din vedere că la fătul la termen, peste 85% din volumul suprarenalei este reprezentat de zona centrală tranzitorie, pe cînd la copilul de 10 ani această zonă nu mai există, spaţiul care a fost ocupat de ea fiind înlocuit cu ţesut cortical şi medular (fig. 52).

Această involuţie postnatală a zonei centrale a corticalei nu este caracteristică omului. Kern, Mulon, Kolmer, Kohno, da Costa, Dsorşinski, Kawamura, Hill şi alţii au descris aspecte asemănătoare la mai toate mamiferele superioare, iar Lewis şi Pappenheim (233) constată că această involuţie fiziologică postnatală are loc nu numai în suprarenală, ci şi în unele corticale accesorii care nu au de loc ţesut cromafin.

Care este semnificaţia funcţională a involuţiei fiziologice postnatale a zonei centrale a suprarenalei, zonă care reprezintă peste 85% din volumul total al glandei?

Ipotezele susţinute încă din anul 1913 de către Landau şi apoi de Jackson, şi care consideră involuţia ca un proces menit să pregătească o interpătrundere mai bună între suprafeţele de contact ale corticalei şi medularei, nu mai pot fi acceptate astăzi într-o formă atît de simplistă. De asemenea pînă în prezent n-au putut fi demonstrate ipotezele lui Kohn (1930) şi Thomas (1933), care consideră creşterea atît de importantă a suprarenalei de făt drept o urmare a impulsurilor primite de la glandele materne. După naştere, cînd aceste impulsuri nu se mai produc, „excesul" de ţesut cortical involuează. Aceste ipoteze, ca şi altele asemănătoare susţinute în 1934 de Yasukawa, nu pot explica de ce persistă zona tranzitorie la anencefali şi de ce, după extirparea glandelor materne, nu se produce hipertrofia compensatorie a suprarenalelor de făt. De asemenea ele nu explică acţiunea specifică a anumitor hormoni asupra dezvoltării şi involuţiei acestei zone.

În anul 1924, cercetătorii japonezi Masui şi Tamura (255) au observat că, la şoricioaica nulipară, zona centrală a corticalei persistă cu regularitate pînă la începutul ovulaţiei. Dacă nu se produce fe-

cundația, ea poate persista fragmentar 3—6 luni după naștere, dar involuează rapid imediat ce apar primele semne de graviditate. La șoarecele mascul această zonă dispare mult mai repede. Castrînd însă șoarecii masculi, cercetătorii japonezi au constatat cu surprindere că involuția nu se mai produce în intervalul de timp obișnuit și că zona centrală persistă și la masculi 3—6 luni, ca și la femele. Din rezultatul acestor experiențe ei au tras concluzia că între zona internă a corticalei și glandele genitale ar exista importante interrelații funcționale.

In anul 1927, Howard-Miller (273) publică un studiu mai amănunțit asupra acestei probleme. El numește zona internă a corticalei „zona X", necunoscînd încă funcția pe care o îndeplinește. Conform observațiilor sale, involuția acestei zone ar începe la mascul după 38 de zile de la naștere, iar la femelă după 160 de zile. Ea nu pare a prezenta variații morfologice și volumetrice în raport cu ciclul estral, iar ovariectomia nu pare a influența involuția ei. Alte lucrări făcute de Martin, Grollman, Deansley și alții demonstrează că dacă se castrează animalul mascul, după ce zona centrală a involuat, ea are tendința de a reapărea. Investigații suplimentare făcute de Howard (274) au demonstrat că, la animalul impuber castrat, prostata și veziculele seminale nu se atrofiază prin lipsa testicululi, ci prezintă aspectul unei dezvoltări normale. La animalul cu zona tranzitorie involuată, prostata și veziculele seminale se atrofiază după castrare. S-ar părea deci că secreția hormonală a zonei tranzitorii ar potența dezvoltarea normală a organelor genitale și a glandelor anexe. S-a descris chiar un paralelism între dezvoltarea zonei tranzitorii, pe de o parte, și prostată și veziculele seminale, pe de altă parte. Acest efect adromimetic nu pare să fie caracteristic secreției zonei X, deoarece el a putut fi obținut și cu țesut cortical adult, sau prin transplantări de ovare în urechea internă a animalelor în experiență. Acest transplant de ovar determină în plus o scădere în volumul zonei tranzitorii; dacă transplantul este stimulat cu urină de iapă gravidă, o parte din el se transformă în țesut luteinizat, iar volumul zonei tranzitorii scade și mai mult. Pe de altă parte, determinările făcute de Carnes, Wells și alții asupra activității androgene a suprarenalei embrionare și fetale — despre care am prezentat date mai amănunțite în paginile anterioare — dovedesc că această activitate, dacă există, pare să fie foarte slabă.

Un fapt de observație asupra căruia toți cercetătorii au fost de acord este acțiunea distructivă netă, pe care o are propionatul de testosteron asupra celulelor zonei tranzitorii. Tolenar a susținut chiar că hormonul mai sus menționat distruge atît de regulat zona tranzitorie — atît la mascul cît și la femelă — încît involuția experimentală ar putea fi luată ca un test al activității acestui hormon. In general se consideră că 0,5 mg de propionat de testosteron injectat la șoareci în vîrstă de 22—24 de zile determină involuția zonei tranzitorii în termen de 6 zile.

În ceea ce privește acțiunea altor hormoni (foliculină, progesteron, tiroxină, acetat de dezoxicorticosteron, cortizon, etc.), acțiunea lor variază în raport cu produsul întrebuințat și cu doza injectată. Nu se observă însă variații importante în volumul și în aspectul microscopic al zonei tranzitorii. Se pare că hormonii ovarieni ar avea efecte neînsemnate, cei tiroidieni ar stimula proliferarea celulelor glandulare, iar cei corticosuprarenali ar favoriza apariția procesului de degenerescență.

Mai importante par a fi cercetările care au urmărit acțiunea hormonilor hipofizari asupra evoluției zonei tranzitorii. Încă din 1938, Deansley (92) a constatat că efectele obișnuite, pe care le are castrarea asupra evoluției zonei tranzitorii, nu apar la animalele cu leziuni hipofizare. Van Dyke (109) constată de asemenea că hipofiza este necesară pentru ca involuția zonei X să fie întîrziată prin castrare. Bartles (34) a menționat lipsa dezvoltării zonei tranzitorii la șoarecii care s-au născut cu nanism hipofizar, McPhail și Read (259) demonstrează că gonadotrofinele hipofizare placentare și serul de iapă gravidă determină o involuție experimentală a zonei X, înaintea apariției involuției fiziologice.

Numeroase alte investigații au demonstrat cît de variați pot fi factorii care influențează durata existenței zonei tranzitorii.

Restricțiile alimentare, de exemplu, determină apariția mai precoce a degenerescenței celulare. De asemenea creșterea temperaturii peste 37° grăbește apariția involuției.

Menționăm încă lucrările lui Sokolóv (392) care demonstrează că după dispariția zonei tranzitorii, celulele acestei zone au tendința de a reapărea, dacă se injectează animalelor de experiență extrase care conțin virusul sarcomului lui Rous.

Cercetările mai noi făcute de Lelong și colaboratori (228) arată că spre sfîrșitul sarcinii, zona tranzitorie devine o sursă importantă de secreție a hormonilor estrogeni, secreție care ar stimula proliferarea uterului. Acești cercetători au găsit în parenchimul suprarenal de 1,5—2 ori mai mulți estrogeni decît în placentă și de 4 ori mai mulți decît în ficat.

Investigațiile recente ale lui Jones (194) arată că zona X începe să degenereze la șoricioaică în a 7-a zi a sarcinii, la aproximativ 48 de ore de la implantarea oului. În ziua a 15-a a sarcinii această zonă a dispărut complet. Această involuție poate fi însă reprodusă și la șoricioaicele virgine, dacă se transplantează oul fecundat în camera anterioară a ochiului, sau sub capsula rinichiului. Acest efect nu se produce la femele imature, după cum nu apare nici la masculii castrați, în timp ce la cei normali el este foarte evident. La femelele la care transplantul de ou a determinat involuția zonei tranzitorii, au apărut în ovar corpi galbeni asemănători cu cei găsiți la șoricioaicele gravide. Jones crede că în timpul sarcinii mecanismul de degenerare al zonei X este reprezentat de hormonii luteotrofici secretați de trofoblastul embrionului în dezvoltare. Aceste substanțe ar determina în corpul galben producerea unor hormoni masculinizanți, care au o

acțiune netă de distrugere a zonei tranzitorii. Astfel s-ar explica și stimularea prostatei introduse în camera anterioară a ochiului la șoricioaicele gravide.

De asemenea sînt interesante și observațiile făcute de McPhail și Read (258) care au constatat că la animalele care au născut, dar nu alăptează, zona tranzitorie are tendința de a reapărea în a 12-a zi de la naștere.

Toate aceste date demonstrează destul de evident interrelațiile strînse care există între zona tranzitorie și glandele genitale.

Observațiile clinice menționate de noi într-o lucrare anterioară dovedesc același lucru. Astfel, noi am menționat printre altele persistența peste limitele obișnuite a zonei X la o fetiță de 3 luni, cu sifilis congenital. Ea avea o scleroză a ovarelor și a celorlalte glande endocrine, în contrast cu o dezvoltare neobișnuit de mare a zonei tranzitorii, care după naștere nu prezenta nici stază intercelulară, nici aspecte degenerative ale celulelor sale. Noi am mai menționat de asemenea cazuri de persistență a zonei X la copii născuți cu ectopie testiculară și care prezentau microscopic o dezvoltare foarte redusă a glandei interstițiale genitale (446).

Cu toate aceste observații experimentale și clinice — care tind să demonstreze că în cursul vieții intrauterine zona tranzitorie a suprarenalei ar funcționa ca o glandă genitală provizorie, secretînd, după nevoie, hormoni androgeni sau estrogeni, sau ambele feluri de hormoni cu variate predominanțe cantitative — datele existente în acest domeniu nu au adus încă lămurirea necesară înțelegerii fiziologiei acestei zone. La aceasta a contribuit și faptul că acțiunea diferitelor substanțe asupra parenchimului zonei X a fost cercetată într-un mod mult prea simplist, în lumina unei interacțiuni locale, considerată ca avînd loc în afara organismului. Modificările produse de injectarea experimentală a anumitor hormoni sau de extirparea experimentală a anumitor glande nu determină tulburări numai la nivelul celulelor zonei care trebuie să involueze, ci modifică, mai mult sau mai puțin accentuat, toate reacțiile de adaptare la mediu ale organismului. Ele pot influența în primul rînd dinamica activității nervoase superioare și ca urmare, mecanismele de reglare ale tuturor glandelor endocrine. In aceste cazuri nu se mai poate vorbi de o secreție normală a hormonilor hipofizari, genitali etc., aceste modificări secretorii putînd influența, la rîndul lor, durata persistenței zonei tranzitorii.

Faptul că participarea sistemului nervos la reglarea funcției secretorii a zonei X nu este clarificată încă, constituie un obstacol important în interpretarea rezultatelor experimentale obținute pînă în prezent.

Observațiile făcute de Keene și Hewer, de Decio și Centario și de alți cercetători, privitoare la persistența zonei X la anencefali, demonstrează că persistența acestei zone este legată de o dezvoltare insuficientă a centrilor nervoși superiori și că dezvoltarea normală a sistemului nervos este necesară pentru ca această zonă să intre în faza de involuție fiziologică la timpul obișnuit.

Reglarea nervoasă a dezvoltării zonei X pare a fi efectuată la început prin intermediul acțiunii morfogenetice a splanchnicului. Ulterior intervin hormonii placentei și ai altor structuri endocrine; însă nu cunoaștem mai amănunțit aceste interrelații hormonale.

Cu toate nelămuririle numeroase care mai persistă în acest domeniu, credem că exemplul zonei tranzitorii a suprarenalei embrionare și fetale este deosebit de demonstrativ, spre a arăta evoluția „stadială" a sistemului endocrin, determinată de diferitele etape de dezvoltare și de adaptare a organismului la mediu.

Este probabil ca deosebirile morfologice evidente, care există între suprarenala din cursul vieții intrauterine și suprarenala din cursul vieții extrauterine, să reflecte deosebirile funcționale ale celor două glande.

Pentru cunoașterea și mai ales pentru stăpînirea a ceea ce Parhon numește „embriogeneza dirijată" (323), lămurirea cît mai completă a structurii morfofuncționale a zonei tranzitorii a suprarenalei constituie o etapă dintre cele mai importante.

După naștere, în perioada în care zona centrală-tranzitorie a corticalei se găsește în plină involuție fiziologică, la om încep să involueze și paraganglionii extrasuprarenali, care se găsesc în teritoriul de inervație al splanchnicului. Acest proces este mai evident la nivelul paraganglionului preaortic, situat între cele două artere mezenterice.

Observațiile noastre în acest domeniu concordă cu acelea făcute de Ivanov (183), (186) și anume: de la copiii în vîrstă de 12—15 luni se poate vedea că paraganglionul preaortic prezintă o hiperemie masivă, urmată de stază sanguină și limfatică și de apariția de trombusuri fibrinoase intravasculare. În unele regiuni se observă chiar rupturi vasculare, cu extravazări de hematii în parenchimul paraganglionar. Staza este urmată, ca și în cursul procesului de involuție a zonei tranzitorii a corticalei, de o infiltrație cu celule rotunde de tip limfocitar.

Urmează apoi o degenerescență treptată a parenchimului glandular, cu dispariția granulelor intracelulare care dădeau reacția cromafină. În locul lor apar vacuole mari, necolorabile. Protoplasma unora dintre celulele paraganglionare devine treptat turgescentă, își mărește de cîteva ori volumul față de normal și, concomitent, se produce un proces de cariopicnoză. După dispariția nucleului, celula se transformă într-o masă coloidală, care se fragmentează și este apoi resorbită prin circulația eferentă.

Degenerescența parenchimatoasă este însoțită de proliferarea celulelor conjunctive din interstițiul paraganglionar și de transformarea celulelor de infiltrație în elemente fixe, cu aspect fibroblastic. Se produce treptat o depunere abundentă de substanță fundamentală conjunctivă, care ocupă spațiile libere rezultate din involuția celulelor glandulare.

Acest proces de involuție a paraganglionului preaortic la om este mult mai lent decît cel al zonei tranzitorii a corticalei. După observațiile noastre, involuția zonei tranzitorii a corticalei durează în medie 12—14 luni la băieți și 20—24 de luni la fete. Resorbția țesu-

Scanned with OKEN Scanner

tului conjunctiv din scheletul vascular al zonei involuate se prelungeşte pînă la vîrsta de 3—4 ani. Procesul de involuţie a paraganglionului preaortic se prelungeşte, în general, pînă la vîrsta de 10 ani.

Acest proces nu a fost descris pînă acum decît la primate şi la om. Ipoteza conform căreia această involuţie ar fi urmarea dezvoltării postnatale a medularei, care ar asigura organismului parenchimul glandular necesar secretării adrenalinei, nu este mulţumitoare.

La multe mamifere medulara se dezvoltă tot după naştere şi totuşi paraganglionii simpatici extrasuprarenali continuă să se dezvolte şi ei paralel cu medulo-suprarenala şi nu involuează pînă la sfîrşitul vieţii.

Foarte demonstrative din acest punct de vedere sînt lucrările făcute de Ş a n t a (373), la Institutul de fiziologie generală al Facultăţii de ştiinţe din Cluj.

Studiind numeroşi feţi şi nou-născuţi prin metoda secţiunilor seriate, Ş a n t a a constatat că observaţia lui S o u l i é, conform căreia migrarea intracorticală a celulelor derivate din creasta neurală ar înceta o dată cu sfîrşitul vieţii intrauterine, nu este valabilă la carnivore.

La aceste mamifere legăturile morfologice ale medulosuprarenalei cu ganglionii simpatici abdominali se menţin şi după naştere. Imaginile prezentate de cercetătorul romîn demonstrează, de exemplu, că la pisica nou-născută există o legătură foarte strînsă a celulelor cromafine cu un ganglion simpatic aşezat în vecinătatea aortei. Aceleaşi observaţii au fost făcute şi pe cîine. Elementele care mai invadează corticala după naştere sînt celule de tipul cromafinoblastelor, deci elemente paraganglionare nemature.

La alte mamifere, ca de exemplu iepurele, există o legătură morfologică directă între medulo-suprarenală şi paraganglionul preaortic, în tot cursul vieţii extrauterine.

Toate aceste observaţii demonstrează cît de complexe sînt interrelaţiile dintre corticosuprarenală şi formaţiile ganglio-paraganglionare preaortice. Prin invazia sporadică de celule derivate din creasta neurală, care continuă să pătrundă în corticală şi după naştere, sistemul nervos participă la formarea suprarenalei pînă la adolescenţă. Procesul de alcătuire a organului neuro-epitelial suprarenal, care durează în cursul evoluţiei filogenetice de la peştii inferiori pînă la mamifere, durează şi în cursul evoluţiei ontogenetice de la embrionul de 24—26 de zile pînă la copilul de 10—12 ani.

Nu trebuie însă să deducem că ontogenia constituie numai o repetare mecanică şi stereotipă a proceselor care s-au petrecut în cursul evoluţiei filogenetice. Numeroşii cercetători care au consemnat această interpretare eronată în expresia: „ontogenia repetă filogenia" au micşorat importanţa studiilor menite să lămurească particularităţile evoluţiei ontogenetice a suprarenalei şi legătura ei cu dezvoltarea generală a embrionului.

Scanned with OKEN Scanner

În linii mari, atît filogenetic, cît și ontogenetic, corticala și medulara iau naștere din foițe embrionare diferite: corticala din mezoderm, prin intermediul celulelor formate de epiteliul celomic, iar medulara din ectoderm, prin intermediul celulelor formate de creasta neurală. La început cele două parenchimuri glandulare sînt independente din punct de vedere topografic; ulterior, ele se interpătrund și alcătuiesc organul neuro-epitelial suprarenal.

Ontogenetic însă, corticala este formată aproape în întregime dintr-un țesut glandular special, care involuează după naștere. Această dezvoltare deosebită a zonei tranzitorii în prima fază a evoluției ontogenetice, cît și dispariția ei postnatală, nu pare să aibă nici o corespondență în cursul evoluției filogenetice. De aceea credem că felul în care apare și se dezvoltă suprarenala în cursul vieții intrauterine nu repetă evoluția filogenetică, ci reprezintă o adaptare la nevoile embrionului în dezvoltare. De-abia după naștere, după ce zona tranzitorie a involuat, suprarenala se formează, ca și în cursul evoluției filogenetice, prin juxtapunerea și interpătrunderea dintre corticală și medulară.

Sintetizînd datele prezentate în acest subcapitol, ajungem la concluzia că în literatura de specialitate există în prezent numeroase dovezi anatomo-histologice și experimentale referitoare la rolul jucat de sistemul nervos în dezvoltarea glandei suprarenale.

Lucrările noastre au investigat în mod amănunțit acest proces la om, demonstrînd că epiteliul celomic nu începe să prolifereze spre a forma corticosuprarenala, decît după ce vine în contact direct cu splanchnicul, deci după ce poate primi impulsuri morfogenetice de la centrii nervoși superiori, prin intermediul căii fibrilare. Aceleași lucrări mai arată că de îndată ce mugurele glandular este constituit, el este invadat de trunchiuri nervoase și de viitoarele elemente cromafine. La embrionul de om în vîrstă de numai 45 de zile, noi am evidențiat existența unei inervații secretorii în zona externă a corticosuprarenalei, iar spre sfîrșitul lunii a 3-a a vieții intrauterine am pus în evidență existența unei inervații secretorii în mugurele medulosuprarenal. Tehnicile de histochimie, ca și dozările biochimice, ne-au permis să arătăm că, în cursul stadiului fetal, suprarenala prezintă variații importante ale cantităților de lipide și acid ascorbic, ceea ce indică, probabil, trecerea celulelor sale prin variate stări funcționale.

Numeroase investigații, făcute de alți cercetători pe animale de laborator, au demonstrat de asemenea că există importante cantități de hormoni în celulele suprarenalei embrionare și fetale și că extractele acestor glande exercită acțiuni farmacodinamice asemănătoare cu acelea întîlnite la animalele adulte.

Lucrările noastre, ca și ale altor cercetători, privitoare la originea, dezvoltarea și semnificația funcțională a zonei tranzitorii a suprarenalei, nu au elucidat pînă acum structura morfofuncțională a acestei zone, și reglarea ei nervoasă.

Pentru o înțelegere mai completă a modului în care se poate face reglarea nervoasă a suprarenalei embrionare și fetale de om, lucrările

noastre descriu amănunţit felul în care apare şi se dezvoltă inervaţia şi vascularizaţia glandei, care este raportul topografic şi volumetric între mugurele corticosuprarenal şi masa paraganglionară simpatică extraglandulară şi între zonele centrală şi periferică ale corticosuprarenalei, precum şi modul în care se produce involuţia fiziologică a zonei tranzitorii. Aceste lucrări dovedesc că ontogenia suprarenalei nu este o repetare mecanică şi stereotipă a filogeniei, ci o dezvoltare cu o evoluţie particulară, strîns legată de dezvoltarea generală a embrionului şi de influenţele exercitate de organismul matern şi de mediul exterior, atît direct, cît şi prin intermediul reglării nervoase.

B. APARIŢIA UNOR DISPOZITIVE SPECIALE DE REGLARE NERVOASĂ

În capitolul precedent am arătat că toate modificările care apar în cursul evoluţiei ontogenetice a suprarenalei şi care sînt determinate în special de pătrunderea intracorticală a celulelor derivate din creasta neurală, de involuţia zonei tranzitorii şi de dezvoltarea postnatală a corticalei şi medularei, determină schimbări importante în structura morfofuncţională şi în legăturile neuro-vasculare ale organului endocrin.

Aceste modificări sînt reprezentate prin apariţia unor zone cu specializări funcţionale deosebite şi a unor dispozitive speciale, vasculare şi nervoase, care nu mai sînt caracteristice nici corticalei şi nici medularei. Fiind formate în urma interpătrunderii celor două parenchimuri glandulare, ele sînt proprii organului complex cu secreţie internă şi servesc la adaptarea sa funcţională (fig. 53).

În acelaşi timp însă, fiecare parenchim de origine epitelială sau nervoasă care alcătuieşte glanda suprarenală îşi păstrează atît specializarea funcţională a celulelor sale, cît şi toate legăturile neuro-vasculare contractate în cursul evoluţiei filo- şi ontogenetice.

De aceea problemele legate de structura morfofuncţională a suprarenalei sînt de o mare complexitate şi alcătuiesc încă un cîmp vast de investigaţie.

Lucrările noastre prezentate în acest capitol încearcă să aducă unele contribuţii modeste la lămurirea acestor probleme. Materialul investigat cuprinde 75 de disecţii macroscopice şi cu lupa binoculară, 28 de injecţii intravasculare pe piese recoltate după examene necroptice, 3 reconstrucţii plastice şi peste 2000 de secţiuni variate, făcute pe suprarenale de om. Tehnicile de lucru mai deosebite vor fi menţionate în cuprinsul expunerii noastre.

1. Dispozitivele de reglare a circulaţiei aferente

În descrierea dezvoltării circulaţiei aferente în suprarenala embrionară am arătat că încă din luna a 2-a a vieţii intrauterine această circulaţie este constituită din colaterale ale diafragmaticii inferioare,

aortei, renalei și ale vasului organului adipos. După naștere, aceste colaterale devin mai mari și mai numeroase, alcătuind trei grupe distincte de artere suprarenale și anume: grupul superior format din 8—12 colaterale ale arterei diafragmatice inferioare, grupul mijlociu, format dintr-un număr variabil de colaterale ale aortei, ale trunchiului celiac sau ale mezentericei superioare — și grupul inferior, format din numeroase colaterale mici ale arterei organului adipos periglandular și din 2—3 colaterale mari ale arterei renale.

La suprafața suprarenalei toate aceste vase se anastomozează, alcătuind un plex periglandular foarte bine dezvoltat.

Noi am observat că după naștere din acest plex apar ramuri care pătrund în corticală, străbat parenchimul glandular de origine epitelială, fără a da colaterale și se sfîrșesc în cordoanele medularei, în plină dezvoltare. De asemenea, în acest plex periglandular sînt prinse și ramurile proprii ale țesutului paraganglionar intracortical, care s-au dezvoltat în cursul vieții fetale din circulația paraganglionului preaortic. Peste 80% din aceste vase însoțesc trunchiurile nervoase și nici unul nu are vene satelite. Ele se capilarizează exclusiv în țesutul cromafin (fig. 13). La adult, efectuînd secțiuni seriate pe 5 mm din organul suprarenal în treimea medială a glandei, am întîlnit patru artere proprii ale medularei de-a lungul axului longitudinal al secțiunii. Dacă această proporție ar fi păstrată în toată lungimea organului endocrin, numărul total al vaselor perforante, care irigă medulara, ar fi de 32—35.

Alte ramuri ale plexului arterial perisuprarenal pătrund în glandă și se capilarizează de-a lungul cordoanelor corticalei; sînt ramuri scurte și mijlocii, care, o dată pătrunse în parenchimul endocrin, formează un nou plex situat sub capsula conjunctivă a organului. Din plexul subcapsular nu am văzut plecînd ramuri perforante spre medulară.

Studiind cu amănunțime vasele proprii ale medularei, am constatat că la copilul de 7 ani încep să apară îngroșări locale ale peretelui vascular, situate imediat sub locul în care arteriola părăsește arcada periglandulară. La adult ele devin mai numeroase și prezintă microscopic o excrescență sub formă de perniță a intimei vasului și 2—3 celule situate în grosimea mediei, sub limitanta elastică internă, așa cum se vede în figura 14. Acest aspect microscopic arată că este vorba de un *dispozitiv de închidere a lumenului vascular,* bazat pe existența unor celule epitelioide cu protoplasmă turgescentă și a unor perniță ale intimei, așa cum au mai fost descrise și de alți cercetători la nivelul rinichilor, al anastomozelor arterio-venoase etc.

Aceste dispozitive de închidere nu se găsesc decît în vasele aferente ale medularei. Ele nu există, după observațiile noastre, în pereții arteriolelor proprii ale corticalei.

Sub influența stimulilor nervoși transmiși prin intermediul inervației peretelui vascular și prin intermediul mediatorilor chimici, variațiile de volum ale celulelor turgescente și ale pernițelor intimei pot reduce, pînă la închiderea completă, lumenul vaselor medularei; ca urmare, sîngele care ajunge la suprarenală poate pătrunde direct spre

Scanned with OKEN Scanner

medulară, atunci cînd dispozitivele cu celule epitelioide lasă deschis lumenul vascular, sau indirect, prin vasele corticalei, trecînd, în acest caz în mod obligator, printre celulele corticale, atunci cînd dispozitivele mai sus menționate închid lumenul vaselor perforante. Prin contracția arteriolelor corticalei și mărirea la maximum a debitului sanguin care trece prin vasele perforante, se poate produce o creștere a cantității de sînge care străbate parenchimul cromafin, fără a se mări în același timp și debitul circulator al corticalei. Prin închiderea lumenului arterelor medularei prin intermediul dispozitivelor descrise, se împiedică pătrunderea în medulară a sîngelui care vine prin arterele perforante și astfel țesutul cromafin este irigat numai de sîngele care aduce cu el produsul de secreție al celulelor corticale.

In afara acestor vase perforante care constituie circulația aferentă proprie a țesutului cromafin intrasuprarenal și care, așa cum am mai menționat, sînt prevăzute cu dispozitive de închidere, nu dau colaterale în cursul traversării corticalei, merg de-a lungul trunchiurilor mari nervoase și se capilarizează exclusiv în medulară, arcada periglandulară mai emite și colaterale și vase terminale scurte pentru parenchimul corticosuprarenal.

Vasele proprii ale corticalei nu sînt prevăzute cu dispozitive speciale de închidere. Ele au însă vene satelite, care pot drena circulația de întoarcere a teritoriilor de capilarizare arterială spre venele diafragmatice inferioare, spre vena organului adipos periglandular și spre vasele eferente renale. Această circulație eferentă dublează colectorul principal și se dezvoltă foarte mult în cursul vieții extrauterine.

Sîngele care pătrunde în corticală prin ramurile scurte sau mijlocii ale arcadei periglandulare are deci două drumuri de urmat. El se poate duce spre vena centrală, străbătînd în acest caz și parenchimul alcătuit din celule cromafine, sau se poate scurge direct în venele periferice, eventualitate în care nu mai vine în contact cu celulele medularei.

Tot astfel și sîngele care pătrunde prin arterele perforante direct în medulară se poate scurge în vena centrală sau se poate întoarce spre venele periferice. In acest din urmă caz el străbate în mod obligator o parte a parenchimului cortical, respectiv zona reticulată și fasciculata internă.

Toate aceste date demonstrează cît de variate sînt posibilitățile de irigație a organului neuro-epitelial suprarenal. Sîngele poate veni în cantitate mai mare în medulară fără să se mărească în egală măsură debitul cortical, poate veni în cantitate mai mare în corticală fără să se mărească în egală măsură debitul medular și se mai poate produce o creștere concomitentă de volum a debitului sanguin în întreg organul endocrin. El mai are însă și posibilitatea de a trece prin parenchimul cortical, după ce a străbătut spațiile intercelulare ale medularei și de a trece prin parenchimul medular, după ce a străbătut spațiile intercelulare ale corticalei.

Pentru a putea regla variațiile debitului circulator intrasuprarenal în raport cu nevoile organismului, sistemul nervos mai dispune de un dispozitiv situat la nivelul zonei de juxtapunere corticomedulară.

Urmărind cum se face la copii această juxtapunere după involuția zonei tranzitorii, am observat că între cele două parenchimuri glandulare se dezvoltă o rețea bogată de anastomoze. Capilarele arteriale din zona reticulată se pun în comunicare cu cele venoase din regiunea externă a medularei și capilarele arteriale din zona externă a medularei se pun în comunicare cu cele venoase ale zonei reticulate. De asemenea se produc anastomoze largi între circulația venoasă din teritoriul venei centrale și aceea din teritoriul venelor periferice, satelite arterelor corticale.

Această rețea de anastomoze permite ca după vîrsta de 3 ani, o substanță colorantă injectată într-una din arterele mici și mijlocii care se capilarizează în corticală, să ajungă în vena centrală. Ea permite, de asemenea, ca substanța colorantă injectată în arterele perforante ale medularei să ajungă în venele periferice, satelite arterelor corticale. Substanța colorantă trece, de asemenea, cu ușurință din circulația venoasă centrală, în aceea periferică și invers. Noi am obținut toate aceste treceri injectînd o soluție gelatinată de albastru de Berlin, pe piese recoltate de la necropsii și ținute 10—15 minute în ser fiziologic, la 37°. O imagine demonstrativă din acest punct de vedere o prezintă figura 20.

Aceste anastomoze arterio-venoase și intervenoase corticomedulare sînt simple canale de comunicare, avînd numai un perete fibro-endotelial și celule glandulare în jurul lor (fig. 15). Multe dintre ele prezintă o strîmtorare chiar la nivelul graniței corticomedulare, separînd astfel cele două circulații, care sînt primitiv independente, dar devin, într-o anumită măsură, comune, după alcătuirea organului neuro-epitelial.

Figura 16 reprezintă un vas intercortico-medular, cu o strîmtorare a lumenului său, care poate întrerupe circulația dintre cele două parenchimuri glandulare.

Cînd această obstruare a lumenelor canalelor de comunicare dintre corticală și medulară se produce pe o întindere mai mare, apare microscopic imaginea unei staze totale a corticalei, delimitînd exact granița de juxtapunere cu medulara. În parenchimul cromafin, sinusurile sînt lipsite de hematii (fig. 17 și 18); nici masa de colorant injectată în vena centrală sau în arterele proprii ale corticalei nu poate trece prin aceste anastomoze atunci cînd sînt închise (fig. 19).

Prin acest mecanism de închidere a canalelor de intercomunicare corticomedulară, sistemul nervos poate împiedica scurgerea sîngelui dinspre corticală spre medulară și invers, reglînd astfel conținutul hormonal al circulației eferente.

Noi am denumit acest dispozitiv *baraj vascular* (441). Este probabil că variațiile cantităților de adrenalină și noradrenalină secretate de celulele cromafine să influențeze capacitatea contractilă a celulelor din pereții vaselor intercorticomedulare, dar nu avem încă dovezi experimentale în acest sens.

Scanned with OKEN Scanner

2. Dispozitivele de reglare a circulației eferente

Cele mai numeroase cercetări asupra vascularizației glandei suprarenale au fost făcute asupra venei centrale.

Încă în anul 1879 Brünn atrage atenția asupra bogăției deosebite în coloane musculare longitudinale ale peretelui acestei vene. În 1888, Guarnieri și Magini emit prima ipoteză asupra structurii morfofuncționale a venei centrale, susținînd că prin contracția musculaturii longitudinale din peretele vasului se produce o dilatație a lumenului și, consecutiv, o scădere a vitezei de circulație a sîngelui. Numeroase alte investigații făcute în acest domeniu au fost menționate de noi într-o lucrare cu acest subiect (444).

In 1916, Biedl (44) constată că prin excitația splanchnicului se produce o contracție masivă a musculaturii longitudinale din pereții venei centrale, cu golirea lumenului vascular și scăderea volumului total al glandei. In concordanță cu aceste lucrări, Peindarie afirmă, patru ani mai tîrziu, că adrenalinemia emotivă nu este decît rezultatul vasoconstricției întregii circulații a suprarenalei, care colectează secreția celulelor cromafine. Hallion (159), în lucrări publicate în 1921, completează aceste observații, arătînd că prin excitarea capătului periferic al splanchnicului, ca și după injecția intravenoasă de adrenalină, se obțin curbe care indică o vasoconstricție activă a suprarenalei, organul endocrin micșorîndu-și volumul. În același an, într-o lucrare foarte documentată, Maresch susține că prin contracția coloanelor musculare longitudinale din peretele venei centrale se produce o îngroșare importantă a acestui perete, care micșorează lumenul vascular. Ca urmare, se astupă locurile de vărsare ale sinusurilor și ale venelor mai mici, o mare cantitate de sînge rămînînd blocată în parenchimul glandular. Datorită acestei posibilități de întrerupere a scurgerii sîngelui spre vena centrală prin astuparea orificiilor de vărsare ale confluenților mai mici, Kutschera-Aichberger a emis ipoteza că acest sînge ar fi împins spre căile eferente periferice. Prin intermediul acestor căi, sîngele încărcat cu adrenalină ar putea ajunge direct în pancreas, splină și ficat. Vom menționa mai jos investigațiile noastre în acest domeniu. Plecîndu-se de la aceste observații, s-a demonstrat că această circulație capsulară-periferică poate drena întreaga circulație de întoarcere a suprarenalei. De aceea, după ligatura experimentală a venei centrale, organul endocrin nu pare să arate vreo suferință.

Kohno (212) a remarcat că musculatura venei centrale suprarenale nu este la fel de dezvoltată la toate mamiferele. Cele mai numeroase coloane longitudinale apar la om, maimuță, hipopotam, rinocer. La mamiferele inferioare această musculatură lipsește complet. Ea lipsește, de asemenea, la rozătoare.

Alte cercetări asupra acestui subiect au fost menționate de noi într-o lucrare anterioară (444).

Benninghoff, în 1930, a făcut o reconstrucție plastică a musculaturii venei centrale a suprarenalei, demonstrînd încă o dată dispoziția longitudinală a coloanelor musculare.

După Ivanov (187), dispozitivul contractil din peretele colectorului central suprarenal ar fi analog celui din tubul intestinal.

După determinările făcute de Alezias și Arnaud încă în anul 1914 și care au fost confirmate de alți cercetători, debitul venei centrale la un cîine de 20 kg este de 400—600 cm^3 pe oră, ceea ce arată că aproape totalitatea sîngelui circulant trece prin suprarenală în acest interval de timp. Acest sînge este mult mai oxigenat decît cel venos. El conține, printre altele, o cantitate însemnată de adrenalină, așa cum a demonstrat Ehrmann în lucrări publicate în anul 1906.

Este important de reținut observația experimentală făcută de către Franklin și Lachlin (124) care demonstrează că splanchnicul determină nu-numai contracția musculaturii venei centrale a suprarenalei, ci a întregului perete muscular al segmentului inferior al venei cave. Este vorba de o modificare importantă în dinamica circulației de întoarcere, strîns legată de nevoile organismului în hormonii secretați de către celulele glandulare ale suprarenalei.

Observațiile noastre, menționate în primul capitol al acestei lucrări, au arătat că primul mugure cortical se formează la embrionul de 7,5 mm în jurul lumenului viitorului vas eferent, așa cum se vede în figura 2. Aceasta explică situația venei în centrul geometric al organului endocrin, în timp ce venele capsulare, care apar spre sfîrșitul vieții intrauterine, se capilarizează la periferia corticalei.

La embrionul de 30 mm am observat că, la nivelul locului de vărsare al venei centrale a suprarenalei în vena cavă inferioară, apare o îngroșare a peretelui vascular, alcătuită, în acel stadiu, numai din țesut conjunctiv embrionar. In interiorul acestei îngroșări a peretelui vascular embrionar, care apare clar în figura 12, se va dezvolta la adult un dispozitiv sfincterian, care va fi descris mai jos.

Transformarea elementelor conjunctive din peretele venei în celule musculare este foarte activă după naștere. Ea începe în regiunea de confluență suprareno-cavă și suprareno-renală și se întinde în segmentul extraglandular și apoi în cel intraglandular.

La epoca în care zona tranzitorie este în plină involuție fiziologică, vena centrală are un simplu perete fibro-elastico-endotelial.

La adult celulele musculare ale venei centrale nu par a prezenta nici o caracteristică morfologică. Determinările noastre volumetrice arată variații de la 600 pînă la 1200 microni cubi. Aceste celule sînt dispuse în coloane, avînd două direcții caracteristice, longitudinală și spiralată.

Coloanele musculare longitudinale continuă aceleași formațiuni ale venei cave sau ale venei renale, urcînd în lungul colectorului central al suprarenalei. In segmentul extraglandular al vasului și în segmentul hilului ele constituie un manșon complet, apoi se separă în formațiuni izolate sau grupate și se termină în treimea laterală a suprarenalei, fixîndu-se de fibrele reticulate ale țesutului interstițial. Reconstrucția plastică făcută de noi arată în mod clar această dispoziție a coloanelor longitudinale, așa cum se vede în figura 22. Microscopic, se poate constata că celulele musculare din coloanele longitudinale sînt paralele cu axul

Scanned with OKEN Scanner

vasului, fiind dispuse cap la cap şi alcătuind astfel un lanţ contractil neîntrerupt.

Coloanele musculare spiralate sînt formaţiuni locale, care se dezvoltă numai la nivelul zonelor de confluenţă. Ele se inseră pe ţesutul fibro-reticulat care fixează vasul de parenchimul glandular, străbat în traiect helicoidal regiunea de vărsare şi se termină în bulburile pe care le face endovena în unghiul confluenţei.

La nivelul zonei de vărsare a venei centrale suprarenale în vena renală (în stînga) şi în vena cavă inferioară (în dreapta), dispoziţia coloanelor musculare este, conform investigaţiilor noastre, deosebită.

Făcînd reconstrucţii plastice după secţiunile seriate ale acestor zone de confluenţă, am constatat că formaţiunile longitudinale iau un traiect spiralat, se încrucişează şi alcătuiesc un dispozitiv sfincterian. Acest dispozitiv este format în dreapta de coloanele musculare longitudinale, care se găsesc pe faţa caudală a venei centrale şi care se încrucişează în jurul orificiului de vărsare a colectorului suprarenal; în stînga, el este alcătuit din încrucişarea coloanelor longitudinale care se găsesc în jumătatea laterală a venei centrale. Ajunse la nivelul locului de vărsare în cava inferioară sau renală, aceste coloane iau direcţii spiralate, în formă de „S", înconjurînd lumenul zonei de confluenţă şi avînd, pe secţiunile perpendiculare, un aspect de fibre circulare (fig. 23, 24 şi 25). Lungimea fibrelor musculare este excepţional de mare la nivelul dispozitivului sfincterian, celulele care constituie aceste coloane ajungînd pînă la un diametru longitudinal de 500 microni (fig. 25).

După cum au demonstrat mai mulţi cercetători menţionaţi în paginile anterioare, excitaţia splanchnicului este urmată de o contracţie puternică a musculaturii venei centrale. Se ştie că ea este urmată în mod obişnuit şi de o secreţie importantă de adrenalină. Sub influenţa contracţiei musculaturii longitudinale, conţinutul lumenului venei centrale este aruncat cu rapiditate în circulaţia generală. Aşa ne putem explica de ce numeroşi indivizi prezintă după emoţii, şocuri, hemoragii etc., tahicardie, hipertensiune, paloare, atonie intestinală, ca şi cum li s-ar fi făcut o injecţie intravenoasă de adrenalină. Această injecţie intravenoasă „fiziologică" s-a făcut, într-adevăr, o dată cu contracţia dispozitivului reprezentat de coloanele longitudinale din peretele venei centrale suprarenale.

Prin contracţia coloanelor spiralate şi a dispozitivului sfincterian, sîngele poate fi reţinut în teritoriul vascular al venei centrale şi anumite variaţii de presiune pot influenţa scurgerea sa dinspre medulară spre venele periferice ale corticalei, trecînd prin barajul vascular intercortico-medular. Aceste vene periferice ale corticalei au, de asemenea, o musculatură longitudinală foarte dezvoltată. După determinările făcute de noi, diametrele tuturor venelor capsulare-periferice ale suprarenalei unui om de 34 de ani depăşesc de 3—4 ori cel mai mare diametru al venei centrale. Aşa se explică de ce în trombozele masive ale colectorului principal, sîngele se poate scurge în întregime prin venele periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă se pensează orificiul de vărsare al venelor centrale în cavă şi renală, realizindu-se, experimental, o situaţie asemănătoare cu aceea care ar putea fi provocată prin contracţia prelungită a dispozitivului sfincterian, şi dacă se injectează în segmentul extraglandular al venei centrale o soluţie gelatinată de albastru de Berlin, se pot face următoarele observaţii: colorantul trece rapid în venele capsulare periferice (fig. 20) şi se răspîndeşte în capilarele organului adipos perisuprarenal. Apoi, de partea stîngă, el difuzează în treimea mijlocie a pancreasului, în hilul splinei, în corticala polului superior al rinichiului, în peretele aortei dintre cele două mezenterice şi cîteodată şi în unii ganglioni ai plexului solar. In partea dreaptă el apare în capsula ficatului. Această răspîndire multiplă a colorantului, prin intermediul anastomozelor venelor periferice ale suprarenalei, demonstrează căile variate spre care se poate îndrepta sîngele încărcat cu hormoni, atunci cînd anumite condiţii fiziologice sau patologice s-ar putea apropia de aceste condiţii experimentale. Observaţiile noastre de mai sus pot demonstra importanţa rolului jucat de dispozitivul sfincterian al venei centrale suprarenale ca mecanism de reglare nervoasă a întoarcerii venoase a sîngelui încărcat cu hormonii medularei şi corticalei. Este posibil ca prin contracţia acestui dispozitiv să se poată face drenarea sîngelui suprarenal direct în circulaţia portă, prin intermediul anastomozelor venelor periferice ale glandei.

Mecanismul contractil al venei centrale a suprarenalei, denumit de noi, într-o lucrare specială asupra acestui subiect, „dispozitiv sfincteropropulsor“ (444), poate juca un rol deosebit de important în fiziologia suprarenalei, funcţionînd ca dispozitiv de reglare nervoasă a circulaţiei eferente a organului endocrin.

3. Dispozitivele de reglare de tipul circulaţiilor porte

Observaţiile microscopice pe care le-am făcut asupra structurii morfofuncţionale a glandei suprarenale de om ne-au dat posibilitatea să constatăm că numeroşi nervi periglandulari şi intrasuprarenali sînt străbătuţi de-a lungul axului lor longitudinal de un vas sanguin.

Investigînd cu amănunţime traiectul acestor vase am constatat că nu este vorba de *vasa nervorum,* ci de nişte formaţiuni speciale, care par a face legătura între teritoriul venei centrale a suprarenalei şi cel al venelor proprii ale plexului solar.

Nervii cu vase centrale fac parte în special din pediculul anterior al suprarenalei, pedicul nervos care prezintă pe traiectul său numeroşi micro- şi macroganglioni. Mulţi dintre ei se găsesc lipiţi de capsula conjunctivă a glandei, de-a lungul liniei mediale, fiind despărţiţi de medulară numai prin grosimea parenchimului cortical.

Aceste trunchiuri nervoase, dintre care unele fac sinapsă în ganglionii semilunari, iar altele vin direct din splanchnicul mic, prezintă deseori hematii şi corpusculi coloidali în lumenul vaselor centrale.

Cercetînd, cu ajutorul secţiunilor seriate, care este traiectul acestor vase, am constatat că ele merg de-a lungul trunchiurilor nervoase pînă în plin parenchim medular. Nici nervul şi nici vasul nu vin în contact

Scanned with OKEN Scanner

cu celulele corticale, de care le separă o capsulă conjunctivă foarte evidentă.

Apoi, în plin parenchim cromafin, înainte ca nervul să se desfacă în ramuri terminale, vasul intranervos intră în comunicare directă cu sinusurile venoase ale medularei, așa cum se vede în figurile 26 și 27.

Nu este vorba de o capilarizare a vasului intranervos, ci de o continuitate morfologică cu pereții fibro-endoteliali ai sinusurilor venoase.

Cu ajutorul secțiunilor seriate se poate constata cu precizie intercomunicarea vasului intranervos cu circulația venoasă a medularei. Aceste imagini pot fi văzute și pe secțiunile neseriate, după cum arată desenele făcute de noi după cazurile nr. 37, 123, 133, 26, 18 și 140 din colecția de suprarenale din Institutul de terapeutică al Academiei Republicii Populare Romîne. Noi am prezentat, de asemenea, desene asupra poziției vaselor din trunchiurile nervoase, așa cum se vede într-o lucrare anterioară (451).

Urmărind segmentul extrasuprarenal al nervilor care conțin vase în grosimea trunchiurilor lor, am constatat că ele nu au nici o legătură cu *vasa nervorum*, care pot coexista la periferia nervului cu venulele intratronculare.

Peretele vaselor din trunchiurile nervoase ale medularei este constituit dintr-un înveliș simplu, endotelial. Așa cum am mai menționat, în lumenul vaselor apar deseori hematii și mai ales corpusculi coloidali, după cum se vede în figura 28. În această figură apar două trunchiuri mari nervoase la nivelul capsulei conjunctive a suprarenalei. Ele sînt centrate de un vas cu peretele endotelial, cu hematii și corpusculi coloidali în lumen.

Imaginile obținute cu ajutorul secțiunilor în serie sînt deosebit de demonstrative spre a arăta poziția centrală în trunchiurile nervoase ale vaselor descrise de noi (fig. 29).

Din loc în loc, pe traiectul trunchiurilor nervoase extrasuprarenale apar microganglioni, iar vasul continuă să păstreze o poziție centrală în raport cu celulele ganglionare (fig. 30 și 31).

La nivelul ganglionilor semilunari apar arteriole și venule, proprii acestor formațiuni nervoase. Ele se găsesc alături de vasele intranervoase, care pot fi ușor recunoscute datorită prezenței de coloid în lumenul lor (fig. 32). În interiorul acestor ganglioni, vasele intranervoase se capilarizează, intrînd în comunicare directă cu circulația proprie a plexului solar (fig. 33).

Noi am recoltat în 22 de cazuri suprarenalele de om împreună cu rinichii și plexul solar și am injectat în piesele ținute în ser fiziologic la 37°, soluții cu gelatină și cu albastru de Berlin. Injecția a fost făcută în segmentul extrasuprarenal al venei centrale a suprarenalei, iar orificiul de vărsare al acestei vene în cava inferioară sau renală a fost pensat. În prealabil, au fost legate ramurile inconstante prin intermediul cărora vena centrală drenează circulația eferentă a unora dintre ganglionii plexului solar. Numai în 7 cazuri (31%) am putut observa cu certitudine urme de colorant de-a lungul trunchiurilor nervoase, prelungindu-se pînă în parenchimul ganglionilor semilunari. În aceste cazuri, colorantul nu a putut pătrunde pînă la acești ganglioni, decît trecînd din vena centrală

în ramurile ei de origine, în sinusurile medularei, din sinusuri în venulele intranervoase şi prin intermediul lor în teritoriul vascular al plexului solar.

Cercetînd modul în care apar aceste vase în cursul evoluţiei ontogenetice a omului, am constatat că primele ramuri proprii ale medularei vin din cercul arterial al paraganglionului preaortic şi că ele apar de obicei la începutul stadiului fetal. Cu cît au pătruns pînă la acest stadiu mai multe celule paraganglionare în corticală, cu atît aceste vase apar mai evident. Ele se dezvoltă continuu pînă la naştere. Din cauza poziţiei topografice a paraganglionului, vasele mai sus menţionate se împletesc cu trunchiurile nervoase ale pediculului anterior, merg de-a lungul lor şi uneori pătrund chiar în grosimea capsulei acestor trunchiuri. După naştere, paraganglionul involuează şi cercul său arterial se obliterează în parte, în parte se intrică circulaţiei proprii a plexului solar. Vasele care se găseau de-a lungul trunchiurilor nervoase ce străbăteau ganglionii se anastomozează cu circulaţia venoasă a acestora şi se transformă în simple canale intercomunicante între medulară şi plexul solar.

După aspectul vaselor intranervoase descrise de noi, credem că este vorba de o circulaţie de tip port. De altfel, Goormaghtigh a remarcat că, în general, paraganglionii au tendinţa de a se lega cu centrii nervoşi apropiaţi, prin intermediul unor vase de tip port. În acelaşi sens se pare că s-a dezvoltat şi sistemul port medulosolar descris de noi.

Încă nu putem face nici o precizare referitoare la semnificaţia funcţională a acestei circulaţii medulosolare.

Prin vasele intranervoase, anumite substanţe elaborate la nivelul celulelor cromafine pot ajunge în parenchimul ganglionilor plexului solar, acţionînd direct asupra celulelor nervoase. Prin intermediul acestor vase, anumite substanţe elaborate la nivelul ganglionilor semilunari ar putea ajunge la medulară, influenţînd capacitatea secretorie a celulelor cromafine.

Posibilitatea pătrunderii în medulară a anumitor substanţe elaborate în ganglionii plexului solar — prin intermediul vaselor intranervoase — şi consecutiv, posibilitatea influenţării secreţiei hormonale, ar explica de ce uneori aceste secreţii hormonale persistă şi pot fi influenţate de sistemul nervos, chiar după degenerarea fibrelor excito-secretorii, aşa cum se întîmplă după rezecţia splanchnicului mare.

Observaţii asemănătoare au fost făcute la nivelul hipofizei; s-a demonstrat experimental că un stimul pornit din scoarţa cerebrală sau din centrii subcorticali, poate străbate căile porte prin intermediul descărcărilor neurocrine şi poate influenţa activitatea secretorie a celulelor lobului anterior, chiar după secţionarea tijei. Asupra acestor experienţe vom reveni mai pe larg, cu exemplificări, în capitolul privitor la mecanismul nervos de reglare a secreţiei corticosuprarenalei.

Ca şi la hipofiză, constatăm prezenţa frecventă a bulelor de coloid în lumenul vaselor intranervoase. La nivelul suprarenalei acest coloid este format în regiunea de juxtapunere şi interpătrundere corticomedulară şi în zona externă a corticalei.

Rolul acestor structuri acelulare în fiziologia suprarenalei este încă necunoscut. Menţionăm ca un fapt de observaţie verificat în repetate rînduri

că tendința de a călători de-a lungul vaselor intranervoase este caracteristică corpusculului coloidal. De aceea el este foarte rar întîlnit în vasele eferente. El este observat mai frecvent între celulele ganglionare ale plexului solar și în special ale ganglionului semilunar. Unele aspecte microscopice creează impresia că bula de coloid ar suferi un proces de dezintegrare lentă între celulele ganglionare. Se pot vedea și imagini de fagocitoză, la care elementele satelite participă activ.

Vasele medulosolare pot constitui un dispozitiv important de reglare a secreției hormonilor medulo- și poate și a celor corticosuprarenali. Modestele noastre contribuții ar putea constitui un îndreptar spre investigații mai complete, care să clarifice sensul circulației în aceste vase și natura substanțelor circulante.

Observațiile noastre asupra circulației aferente și eferente a suprarenalei de om ne-au mai dat posibilitatea să constatăm că în masa țesutului adipos periglandular există niște venule, care nu țin de teritoriile vasculare ale venei organului adipos. Investigații mai amănunțite asupra acestor venule au fost făcute în colaborare cu E. Velican (457), (458).

În capitolul referitor la alcătuirea organului neuro-epitelial suprarenal am arătat că masa omogenă și constantă de țesut adipos, care se întinde de la diafragm la micul bazin — înconjurînd aproape complet cele două suprarenale — derivă din același mugure ca și corticala. Acest mugure este format de celulele care iau naștere în centri discontinui de proliferare ai epiteliului celomic, centri care se găsesc la rădăcina mezenterului. Celulele care alcătuiesc primul nucleu de elemente conjunctive periglandulare, care se vor transforma în celule adipoase, pot fi văzute la embrionul de 20 mm.

Dezvoltarea țesutului adipos în cursul vieții intrauterine se caracterizează, topografic, prin poziția perisuprarenală a mugurelui primitiv, iar funcțional, prin dezvoltarea unor legături vasculare și nervoase, comune cu parenchimul corticosuprarenal.

Dezvoltarea postnatală a țesutului adipos se caracterizează prin formarea de legături noi cu parenchimul glandular. În afara legăturilor vasculare mai vechi, noi am constatat apariția unei circulații speciale, care se dezvoltă numai între corticală și organul adipos. Ea este reprezentată prin capilarele din jurul cordoanelor celulare corticale, care străbat capsula conjunctivă a glandei și vin în contact direct cu elementele adipoase — și prin venule cu o dispoziție topografică specială.

Aceste vase au o capilarizare dublă; una în corticalele accesorii, care sînt legate direct cu zona glomerulată prin punți parenchimatoase, și alta în plin țesut adipos. Ele sînt independente, după observațiile noastre, neexistînd colaterale între aceste vase și circulația generală a organului adipos.

Prin capilarizarea lor bilaterală, se interpun între teritoriul venelor organului adipos și teritoriul venelor corticale, realizînd un fel de canale de intercomunicare de tipul circulațiilor porte. Ele au o lungime pînă la 10 mm, un perete fibro-endotelial și multe hematii în lumen.

Scanned with OKEN Scanner

Capilarizarea lor în țesutul adipos este ușor de urmărit cu ajutorul lupei binoculare. Capilarizarea corticală nu poate fi pusă în evidență decît cu ajutorul secțiunilor seriate. Din trei venule cercetate cu ajutorul secțiunilor seriate, am întîlnit de două ori capilarizări într-o corticală accesorie periglandulară, care se continua direct cu zona glomerulată prin cordoanele celulare care străbăteau capsula conjunctivă a glandei (fig. 34 și 35). A treia capilarizare se făcea chiar în zona glomerulată, venula de tip port, pătrunzînd printr-un hiatus capsular în plin parenchim cortical [1]).

Dispoziția topografică a acestor venule variază, deseori, după poziția corticalelor accesorii periglandulare și după bogăția lobulilor adiposi. Ele sînt mai numeroase în treimea laterală a suprarenalei, mai ales pe fața dorsală. Numărul lor este cu atît mai mare cu cît țesutul adipos este mai dezvoltat; ele dispar în regiunile în care lobulii grăsoși involuează.

Așa cum am mai menționat în lucrări anterioare (457), (458), în teritoriul de capilarizare, în țesutul adipos al vaselor de tip port, se văd numeroase celule glandulare, răspîndite printre elementele adipoase. Ele sînt constante în afara ori cărei stări patologice, dar devin mult mai numeroase cînd parenchimul cortical prezintă leziuni întinse.

Care poate fi semnificația funcțională a acestei circulații de tip port adiposo-corticală și ce rol ar putea juca sistemul nervos în reglarea ei?

Se știe că la anumite vertebrate există rezervoare de țesut adipos, care sînt folosite de glandele care secretă hormoni steroidici. Așa se întîmplă, de exemplu, la amfibieni, unde corpul gras care ia naștere din plica uro-genitală prezintă variații nete de volum, în raport cu activitatea sexuală. La animalele hibernante se constată de asemenea o reducere progresivă a glandei adipoase hibernale, pe măsură ce începe perioada de elaborare a hormonilor genitali. Toate acestea constituie numai probe indirecte pentru susținerea ipotezei noastre.

În colaborare cu O. Rațiu, injectînd substanțe colorante pentru grăsimi, de tipul soluțiilor alcoolice cu Scharlach, am încercat să observăm dacă aceste substanțe pătrunse în celulele țesutului adipos perisuprarenal pot fi regăsite în celulele corticale.

Aceste experiențe, încă nepublicate, au fost făcute pe iepuri. Sub anestezie cu eter sau cu cloral hidrat, s-a deschis cavitatea peritoneală și s-au injectat cîte 5—10 cm^3 soluție la 5 cm distanță de suprarenală, în plin țesut adipos. Unele animale au murit la scurt interval după injecție, fără a se mai deștepta din somnul anestezic. Altele s-au deșteptat și au fost sacrificate de noi la intervale variate. În sfîrșit, alte animale au fost ținute timp îndelungat în somn medicamentos și sacrificate fără a mai fi lăsate să reintre în starea de veghe.

Rezultatele obținute pînă acum nu sînt suficient de demonstrative. La unele animale, sacrificate la 15 minute de la injecție, am constatat, după fixare în formol și secționare la ghiață a suprarenalelor, că anumite cantități de colorant au pătruns în corticală. Nu era vorba de o difuziune, deoarece colorantul nu era infiltrat la nivelul capsulei, ci se întindea în

[1]) A se vedea figurile 5 și 6 ale lucrării (457).

toate cele trei zone, alcătuind o piramidă roşie cu baza spre zona glomerulată. Cu cît intervalul de timp la care iepurele a fost sacrificat era mai depărtat de momentul în care s-a injectat grăsimea perisuprarenală, cu atît intensitatea coloraţiei slăbea şi era mai greu de urmărit pătrunderea intracorticală a grăsimilor colorate.

Observaţiile făcute pe acest prim lot de animale ne permit să afirmăm că un colorant pentru grăsimi, injectat în masa adipoasă perisuprarenală, poate fi pus în evidenţă în celulele corticale. Aspectul piramidal al zonei colorate din parenchimul cortical arată că masa de colorant a pătruns printr-un vas şi s-a răspîndit în zona de capilarizare a vasului respectiv. Pînă în prezent, nu am găsit tehnici mai bune care să ne permită urmărirea mai îndelungată şi precisă a modului în care se face trecerea grăsimilor colorate din ţesutul adipos în corticosuprarenală.

Ipoteza noastră de lucru, menţionată în cursul acestei lucrări şi prin care susţinem că organul adipos perisuprarenal (sau aşa numita „capsulă adipoasă perirenală") constituie un rezervor de materii prime pentru elaborarea de hormoni steroidici, rămîne să fie verificată, în viitor, prin lucrări mai complete şi mai demonstrative. Observaţiile noastre morfogenetice şi anatomohistologice, expuse în paginile anterioare, constituie un prim argument pentru susţinerea ei.

Dacă posibilitatea trecerii directe a grăsimilor din ţesutul perisuprarenal în parenchimul glandular există, observaţiile făcute în 1911 de către Schmorl şi Ingier (378), referitoare la prezenţa unei anumite cantităţi de adrenalină în masa grăsoasă periglandulară, pot avea o importantă semnificaţie funcţională. Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că adrenalina produce o mobilizare a grăsimilor din rezervoarele organismului, şi totodată că secreţia de adrenalină la nivelul medulosuprarenalei se face sub controlul sistemului nervos. Dispozitivele de reglare a circulaţiei eferente suprarenale şi mai ales aparatele sfincteriene descrise de noi pot determina trecerea sîngelui încărcat cu adrenalină spre venele organului adipos periglandular, vene care constituie o parte din circulaţia eferentă periferică a corticalei.

Există deci posibilitatea ca secreţia de adrenalină descărcată în sînge sub influenţa reglării nervoase a glandei suprarenale, să fie factorul de mobilizare a grăsimilor periglandulare, iar aceste grăsimi, pătrunzînd în cantitate mai mare prin vasele de tip port, să furnizeze celulelor corticale materia primă necesară elaborării hormonilor steroidici. Aceasta ar constitui un aspect cu totul nou în fiziologia glandei suprarenale, susceptibil de a deschide şi noi perspective terapeutice.

4. Dispozitivele de reglare a circulaţiei intranervoase

Printre particularităţile structurale ale medulosuprarenalei, Ivanov (187) notează şi prezenţa unor coloane musculare în jurul trunchiurilor nervoase.

Noi am reluat mai amănunţit studiul acestei probleme şi am făcut următoarele constatări, care se referă numai la suprarenala de om:

Scanned with OKEN Scanner

Musculatura venei centrale nu este concentrată exclusiv în jurul lumenului vascular al colectorului central şi al ramurilor sale de origine; pe secţiunile în serie se observă cum unele celule musculare se desprind din peretele vasului şi pătrund printre celulele cromafine. De aceea, unii cercetători au susţinut că ar exista elemente contractile libere, situate între formaţiunile endocrine. Pe secţiuni în serie se poate constata că aceste celule musculare nu sînt independente, ci în continuitate morfologică cu coloanele colectorului central. Atunci cînd, sub influenţa excitaţiei splanchnicului, ele se contractă împreună cu musculatura din peretele venei centrale, celulele musculare interglandulare pot ajuta la exprimarea conţinutului hormonal al celulelor cromafine. Ca urmare a acestei contracţii, parenchimul glandular este strîns spre un punct fix reprezentat de hilul glandei, unde capsula conjunctivă a suprarenalei se împleteşte cu adventicea venei centrale.

Alte coloane musculare din medulară nu sînt în continuitate morfologică cu cele din pereţii venei centrale, ci constituie formaţii independente, dispuse în jurul trunchiurilor nervoase. Ele nu pot fi bine urmărite decît cu ajutorul secţiunilor în serie, care demonstrează că aceste coloane se înfăşoară în traiect helicoidal, în jurul segmentelor terminale ale anumitor trunchiuri nervoase.

Dezvoltarea lor este destul de inconstantă şi nu am putut preciza dacă prezintă eventuale variaţii în ceea ce priveşte grosimea şi numărul, în raport cu anumite stări fiziopatologice. Ele sînt mai frecvente în treimea medială a glandei şi se întind de la graniţa corticomedulară pînă la nivelul la care nervul se răspîndeşte în ramuri terminale.

O parte dintre trunchiurile nervoase înfăşurate în coloane musculare cu traiecte helicoidale conţin şi vasele centrale medulo-solare, descrise de noi, altele sînt avasculare.

După cum se vede din imaginile prezentate de noi în legătură cu acest subiect (fig. 36 şi 37), musculatura perinervoasă nu formează un manşon compact în jurul trunchiului nervos, ci se concentrează în coloane groase, izolate, la periferia lui. Alteori, grupele de celule musculare înfăşoară mai multe trunchiuri deodată şi se continuă de-a lungul lor pînă la nivelul segmentului terminal. În unele cazuri se văd grupe de celule musculare, care fac punţi de legătură între musculatura perinervoasă şi cea perivasculară, dar aceasta se întîmplă numai cînd ramuri de origine ale venei centrale se găsesc topografic în vecinătatea imediată a trunchiurilor nervoase prevăzute cu dispozitive contractile.

Prezenţa acestor dispozitive contractile în jurul anumitor trunchiuri nervoase ale medularei nu este întîmplătoare şi nu trebuie considerată ca un simplu fapt de observaţie. Ea poate indica existenţa unor căi de eliminare a secreţiei glandulare, mai complexe decît cele cunoscute pînă în prezent. Este logic să presupunem că sub influenţa contracţiei acestor dispozitive musculare, care pot acţiona ca nişte pompe de propulsie, hormonii şi alţi produşi rezultaţi din secreţia suprarenalei ar putea fi împinşi de-a lungul trunchiurilor nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel ipoteza, conform căreia adrenalina ar circula în grosimea trunchiurilor nervoase nu ne aparţine nouă, ea fiind emisă de Lichtwitz (239) încă din anul 1908.

Bazîndu-se pe observaţiile microscopice — care arătau că fiecare celulă cromafină este învelită într-o reţea deasă de fibre nervoase, care par a prinde în ochiurile lor secreţia celulară — şi pe observaţiile experimentale care dovedeau că ligaturarea căilor eferente suprarenale nu împiedică apariţia unor semne produse ca urmare a acţiunii adrenalinei, Lichtwitz a susţinut că hormonul medulosuprarenal poate părăsi ţesutul cromafin, circulînd în interiorul trunchiurilor nervoase ale medularei.

Această ipoteză a fost susţinută şi prin dovezi experimentale. La un număr de 16 broaşte, el a izolat labele posterioare de orice fel de legături vasculare şi le-a lăsat legate de organism numai prin sciatic. A injectat apoi adrenalină în vecinătatea sciaticului şi a constatat modificările caracteristice ale pupilei animalului, care apar sub acţiunea hormonului medulosuprarenal. În sînge nu s-a putut pune în evidenţă o cantitate crescută de adrenalină. Injecţia unor substanţe de control nu modifică diametrul pupilar.

Aspecte asemănătoare ale circulaţiei adrenalinei prin nervi au mai fost susţinute şi de alţi cercetători, după cum Levaditi şi colaboratorii săi au demonstrat posibilitatea circulaţiei intranervoase a anumitor toxine microbiene.

Menţionăm în acelaşi domeniu şi lucrările făcute de Speranski (399). Cercetătorul sovietic a injectat substanţe colorante în spaţiile subarahnoidiene ale măduvei spinării şi a constatat că ele difuzează de-a lungul spaţiilor limfatice ale nervilor, putînd ajunge în parenchimul suprarenal. Există şi posibilitatea trecerii din suprarenală în măduvă, direcţia de difuzare a substanţelor de-a lungul trunchiurilor nervoase fiind dată în mare măsură de variaţiile de presiune dintre capătul periferic al nervului şi lichidul cefalorahidian.

Noi am observat uneori că în trunchiurile mari intra- şi extrasuprarenale pot fi văzute bule de coloid. Figura 38 reprezintă o ramură preganglionară a splanchnicului, în care se constată existenţa unui corpuscul coloidal situat nu în lumenul vascular, ci în plin ţesut neuro-nevroglic. Este vorba de un proces de „neurocrinie coloidă", asemănător cu acela descris la nivelul tijei hipofizare. Roussy şi Mosinger (365) au demonstrat că de-a lungul ţesutului neuro-nevroglic coloidul hipofizar poate călători pînă la nivelul ventriculelor cerebrale. Nu am cercetat încă dacă aceste imagini de neurocrinie coloidă se întîlnesc pînă la nivelul măduvei spinării şi deci nu putem afirma dacă există sau nu şi o cale hidrorahidianocrină de eliminare a coloidului medulosuprarenal.

Prezenţa dispozitivelor contractile perinervoase, a corpusculilor coloidali în ţesutul neuro-nevroglic din ramurile splanchnicului, dovezile experimentale asupra posibilităţii circulaţiei adrenalinei de-a lungul trunchiurilor nervoase ridică probleme noi în legătură cu fiziologia suprarenalei.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă există posibilitatea difuzării adrenalinei de-a lungul trunchiurilor nervoase ale medularei și deci a excitării pe această cale a centrilor nervoși periferici și centrali, se mai poate vorbi cu certitudine de o acțiune reflexă, atunci cînd se obțin anumite modificări după creșterea secreției de adrenalină într-o suprarenală, care nu mai este legată de restul organismului decît prin conexiunile ei nervoase?

Problemele legate de existența sistemului port medulo-solar și de dispozitivele care ar permite circulația intranervoasă a produșilor de secreție suprarenali merită să fie cît mai mult adîncite și rezolvate, în vederea unei înțelegeri complete a fiziologiei acestei glande.

5. Dispozitivele de reglare a proceselor de neurocrinie

Termenul de „neurocrinie" a fost întrebuințat pentru prima dată de Masson și Berger în 1925 și prin el se înțelege vărsarea produșilor de secreție a glandelor epiteliale în grosimea trunchiurilor nervoase. Procesul de pătrundere a celulelor epiteliale în masa unui țesut de origine nervoasă a fost de asemenea socotit ca o neurocrinie. Acest proces a fost observat de foarte multă vreme, la nivelul hipofizei. Se pare că Herring, în 1908, a constatat că celulele lobului anterior pătrund în lobul nervos, unde se transformă în corpusculi coloidali. El a constatat migrarea acestor corpusculi pînă la nivelul ependimului ventricular.

Cercetări făcute tot în acele vremuri au demonstrat experimental că substanțe colorante injectate în lobul epitelial al hipofizei pot fi văzute difuzînd pînă în regiunea superioară a corpilor mamilari. Celestino da Costa a descris mai amănunțit, în 1923, difuzarea coloidului format în lobul anterior hipofizar, de-a lungul tecilor perivasculare ale lobului nervos. În același an, Pende emite ipoteza că prin intermediul acestui proces de neurocrinie secreția hormonală a hipofizei ar influența funcționarea centrilor neuro-vegetativi de la baza creierului. Collin, apoi Roussy și Mosinger, aduc contribuții importante la cunoașterea acestui proces.

Aspecte de neurocrinie celulară mai sînt apoi descrise la nivelul glandelor genitale, al pancreasului endocrin. Nu am întîlnit nici o lucrare cu acest subiect făcută asupra glandelor suprarenale. Fiind vorba, ca și la hipofiză, de un organ complex neuro-epitelial, am căutat să observăm dacă procesele de neurocrinie celulară și coloidă din suprarenală sînt evidente și dacă prezintă microscopic aspecte asemănătoare cu acelea descrise la nivelul altor glande endocrine.

Observațiile noastre în acest domeniu au fost mai pe larg menționate în lucrări anterioare (445), (450), (453). Extragem din ele următoarele date mai importante:

La granița de juxtapunere dintre corticală și medulară, țesutul interstițial reticulat prezintă o dezvoltare neobișnuit de mare. Fibrele sale pătrund în jurul fiecărei celule glandulare, individualizînd-o în formațiune secretorie independentă. Acest aspect este evident la nivelul zonei

reticulate, precum și la nivelul celulelor situate în stratul cel mai periferic al medularei.

Fibrele reticulate nu au între ele substanță fundamentală conjunctivă, ca în alte zone ale suprarenalei, ci alcătuiesc tunele pericelulare fixate pe pereții anastomozelor vasculare intercorticomedulare. Este vorba deci de o dispoziție specială, adaptată unei funcțiuni deosebite.

Dacă urmărim ontogenetic dezvoltarea acestei structuri reticulate particulare la granița cortico-medulară, constatăm că ea nu apare decît după adolescență.

După involuția zonei tranzitorii, între corticală și medulară rămîne un fel de capsulă conjunctivă, reprezentînd scheletul vascular al parenchimului dispărut. Ea se resoarbe pînă la vîrsta de 7 ani, cînd cele două parenchimuri glandulare care constituie suprarenala vin în contact direct pe toată suprafața lor de juxtapunere.

Pînă la adolescență, linia despărțitoare între corticală și medulară este netă, fără întrepătrunderi. La adolescență încep să se formeze tunelurile reticulate mai sus menționate, care pe lîngă faptul că individualizează din cordonul cortical anumite celule ale zonei reticulate, mai dau și posibilitate acestor celule să pătrundă în parenchimul cromafin.

Alunecarea celulelor corticale pînă în masa țesutului glandular de origine nervoasă, prin tunelurile de fibre reticulate, constituie procesul de *neurocrinie celulară suprarenală.*

Ca urmare a acestui proces, linia de juxtapunere corticomedulară nu mai este atît de netă ca la copil, ci prezintă zone întinse de interpătrundere celulară.

În măsura în care tot mai multe celule corticale pătrund în medulară, cordonul epitelial se reface prin neoformare, la nivelul zonei germinative capsulo-subcapsulare.

Este vorba, într-o oarecare măsură, de un proces invers celui petrecut în cursul vieții intrauterine, cînd celulele care vor forma medulara invadează parenchimul cortical.

Celulele corticale pătrunse între elementele cromafine nu au tendința de a se aglomera în parenchimul medularei, ci suferă la acest nivel un proces de degenerescență fiziologică, asemănător unei fonte holocrine.

Urmărind traiectul intracortical al cordonului celular, care se întinde de la zona glomerulată la zona reticulată, se poate observa că acest proces de degenerescență fiziologică a celulelor glandulare este foarte rar, el apărînd mai ales în anumite stări fiziologice, cînd procesele de secreție predomină asupra acelora de excreție, așa cum am arătat într-o lucrare anterioară, în care am prezentat și iconografia respectivă (452).

Celulele corticale pătrunse în medulară suferă însă, în mod continuu, acest proces de degenerescență fiziologică și de aceea prezintă microscopic aspecte foarte variate ale nucleului și protoplasmei.

Urmărind traiectul intramedular al elementelor corticale, am constatat că în peste 50% din cazuri ele se opresc în pereții fibroendoteliali ai sinusurilor venoase și suferă, la acest nivel, procesul de fontă holocrină.

Scanned with OKEN Scanner

Alte celule de invazie nu au această orientare vasculotropă, ci se îndreaptă spre trunchiurile nervoase şi se juxtapun lor, apoi suferă acelaşi proces de involuţie fiziologică, iar produsul rezultat din degenerescenţa celulară rămîne răspîndit în masa trunchiurilor nervoase (fig. 39).

La bătrîni, ţesutul reticulat se transformă treptat în ţesut colagen. Drept urmare se produce o umplere a spaţiilor interfibrilare cu substanţă fundamentală conjunctivă, iar tunelurile intercelulare din zona reticulată se astupă. Pătrunderea intramedulară a celulelor corticale încetează şi graniţa cortico-medulară are din nou tendinţa de a fi mai net delimitată. Cînd depunerea de substanţă fundamentală conjunctivă este mai abundentă, apar imagini care arată transformarea ţesutului reticulat intercorticomedular într-o adevărată capsulă conjunctivă intraglandulară.

În anumite stări patologice, acest proces de neurocrinie celulară este mai accentuat, în altele este aproape inexistent. Nu cunoaştem încă semnificaţia sa funcţională.

La nivelul hipofizei, Cushing şi apoi alţi cercetători au remarcat că în adenoamele bazofile ale lobului anterior, care se însoţesc de virilism, hipertensiune etc., există o pătrundere masivă a celulelor bazofile ale lobului epitelial în lobul nervos hipofizar.

Pătrunderea celulelor glandei interstiţiale genitale în grosimea trunchiurilor nervoase, adică procesul de neurocrinie celulară testiculară pare a fi mai accentuat în afecţiunile endocrine care se însoţesc de o hipersecreţie a hormonilor androgeni.

La nivelul suprarenalei, zona profundă a reticulatei, din care pleacă celulele care invadează medulara, realizînd procesul de neurocrinie celulară, este socotită de mai toţi cercetătorii ca avînd capacitatea funcţională de a secreta hormoni androgeni.

Într-o lucrare anterioară, noi am menţionat că invazia cea mai mare a medularei cu celule epiteliale corticosuprarenale am întîlnit-o în cazuri care prezentau microadenoame corticale, hipertensiune arterială şi virilism (453). Observaţiile morfologice prezentate de noi arată că, în suprarenală, procesul de neurocrinie celulară apare la adolescenţă şi dispare spre bătrîneţe, evoluînd într-o oarecare măsură paralel cu evoluţia vieţii genitale. Aceste observaţii morfologice trebuie însă completate cu date clinice mai amănunţite şi mai ales cu dovezi experimentale, spre a putea afirma că această evoluţie paralelă ar avea şi un substrat funcţional comun.

Încă din anul 1883 Gottschau, apoi Pflaunder, Manassé, Anderson, Holmgren, Ciaccio şi alţii au observat că, în afara granulaţiilor cromafine, celulele medularei mai secretă nişte corpusculi hialini, dintre care unii ajung de mărimea hematiilor. La unele animale (iepure, pisică, cîine) ei au fost consideraţi drept suportul substanţei cromafine, înainte ca ea să devină cromotropă, sau resturi de hematii fagocitate.

In teza sa din 1907, Husnot le consideră analoge corpusculilor coloidali.

Numeroase observaţii ulterioare referitoare la aceşti corpusculi au arătat că ei apar mai numeroşi la animalele supuse acţiunii frigului, a febrei, a diferitelor intoxicaţii, a injecţiilor cu anumiţi hormoni.

Niculescu (281) a adus o primă verificare experimentală a ipotezei susţinută de Popa asupra originii hematice a formaţiilor hialine. Conform acestei ipoteze, globulul roşu senescent s-ar transforma în particule mici numite de Popa „eritrozomi". Eritrozomii se desprind din corpul hematiei, sînt fagocitaţi de celulele glandelor endocrine şi ar fi utilizaţi ca material plastic pentru secreţia hormonală (339).

Roussy şi Mosinger (365) au demonstrat că granulaţiile eozinofile din medulosuprarenală sînt analoge corpusculilor coloidali din nucleul hipotalamo-mamilar. In acest nucleu ele apar ca un produs al metabolismului nuclear, făcînd parte din faza de expulzie a oxicromatinei. Filogenetic ar precede granulaţiile de melanină, iar ca filiaţie biochimică, savanţii francezi cred că este logic a lega granulaţiile eozinofile de principiile generatoare ale melaninei. Melanina are numeroase filiaţii biochimice cu adrenalina şi simpatina.

Cercetînd şi noi acest proces de secreţie a granulaţiilor hialine în suprarenală, am constatat că el nu este localizat numai la celulele medularei. Celulele ţesutului interstiţial reticulat din zona de interpătrundere cortico-medulară participă de asemenea activ la elaborarea corpusculilor coloidali.

La majoritatea preparatelor de suprarenală de om se poate constata că în zona reticulată care formează celulele ce participă la procesul de neurocrinie celulară descris mai sus, se găseşte o stază fiziologică. Ca urmare a acestei staze — realizată în parte prin intermediul barajului vascular descris de noi — hematiile sînt aglomerate în mase compacte în interiorul sinusurilor sanguine. Din aceste formaţii compacte se desprind corpusculi mai mici, fucsinofili, care sînt fagocitaţi de către celulele reticulate din pereţii vaselor sanguine. Aceste resturi de hematii sînt apoi excretate în lumenul vascular sub forma unor granulaţii coloidale (fig. 40). Acest proces este, aparent, independent de formarea granulaţiilor hialine de către celulele medularei (fig. 41).

Corpusculii coloidali formaţi în zona de interpătrundere corticomedulară, denumită de noi din această cauză, în lucrări anterioare, „zona coloidogenă a suprarenalei", au un diametru de 2—12 microni. Ei se colorează intens cu fucsină acidă şi mai ales cu fucsina Ponceau (445).

Corpusculii coloidali formaţi de celulele reticuloendoteliale ale zonei de interpătrundere corticomedulară, ca şi granulaţiile hialine formate de celulele medularei, au acelaşi aspect microscopic, aceleaşi afinităţi tinctoriale. De aceea, locul lor de formare nu poate fi identificat decît dacă se surprinde microscopic faza de excreţie intravasculară a acestor structuri acelulare.

Ajunşi în lumenul sinusurilor medularei, corpusculii coloidali nu au tendinţa de a pătrunde în circulaţia generală, ci par a se îndrepta în special spre vasele medulosolare şi spre trunchiurile nervoase. Trecerea acestor mase hialine în lumenul vaselor medulosolare şi în ţesutul neuro-

nevroglic al trunchiurilor mai mari care inervează medulara, constituie procesul de *neurocrinie coloidă suprarenală.*

Aceşti corpusculi pot fi văzuţi în segmentul intracortical şi extrasuprarenal al nervilor medularei, în microganglionii aşezaţi pe traiectul trunchiurilor nervoase, în ganglionii semilunari şi în alţi ganglioni ai plexului solar, după cum arată figurile 28, 29, 30, 31, 32 şi 38 din lucrarea noastră.

Care este semnificaţia funcţională a acestui proces de neurocrinie coloidă şi în ce măsură secreţia coloidală poate fi socotită ca avînd o reglare nervoasă?

La nivelul hipofizei, pătrunderea coloidului de-a lungul căilor vasculare de tip port şi de-a lungul ţesutului nervos al lobului posterior şi al tijei, pare a constitui o modalitate de transmitere a secreţiei hipofizare spre hipotalamus. La nivelul suprarenalei, pătrunderea coloidului de-a lungul căilor vasculare intranervoase şi de-a lungul ramurilor mai mari care vin de la splanchnic şi plexul solar, ar putea de asemenea constitui o modalitate de transmitere a secreţiei medulosuprarenalei şi a unor produşi elaboraţi în zona de interpătrundere corticomedulară, spre ganglionii abdominali şi spre măduva spinării. Corpusculii coloidali ar putea servi ca transportori ai secreţiei hormonale, iar dezintegrarea lor lentă ar putea servi la exercitarea unei acţiuni mai îndelungate a acestor hormoni. Toate aceste afirmaţii nu sînt încă decît ipoteze, care aşteaptă verificări experimentale.

Problema coloidului ca structură acelulară rezultînd din secreţia glandelor endocrine nu mai trebuie privită numai sub aspectul descriptiv. În lumina lucrărilor făcute de Lepeşinskaia (231) problemele trebuie adîncite în vederea unei cunoaşteri mai precise a originii şi a substratului funcţional al acestor formaţii.

Excitînd plexul solar la animale mici de laborator, Roussy şi Mosinger (365) au obţinut o creştere considerabilă a numărului de corpusculi coloidali din suprarenală. Aceasta constituie o dovadă directă a rolului jucat de sistemul nervos în reglarea coloidogenezei.

Numeroşi alţi cercetători au arătat că după expunerea animalelor la frig, se constată de asemenea o creştere a granulaţiilor hialine suprarenale. Se ştie că această expunere este urmată de o secreţie importantă de adrenalină şi de hormoni corticosuprarenali. În capitolul următor vom demonstra că această secreţie se face sub influenţa reglării nervoase, ceea ce explică suprimarea ei în cursul inhibiţiei centrilor nervoşi superiori prin somn medicamentos.

Se pare, deci, că sistemul nervos intervine în mod activ în reglarea procesului de neurocrinie coloidă din suprarenală, fapt care contribuie la demonstrarea legăturii strînse dintre acest proces şi structura morfofuncţională a glandei.

Alături de dezintegrarea lentă a celulelor corticale care au pătruns între elementele cromafine şi care eliberează la acest nivel conţinutul lor protoplasmatic, realizînd procesul de neurocrinie celulară — dezintegrarea corpusculilor coloidali în grosimea trunchiurilor nervoase şi în

masa parenchimurilor ganglionare, realizînd procesul de neurocrinie coloidă, pare a constitui un aspect al participării variate a suprarenalei în procesele de menținere a homeostaziei și de adaptare la mediu.

6. Dispozitivele de reglare a cantității de parenchim secretor

Intr-o lucrare publicată în anul 1882, Gottschau a susținut că celulele zonei glomerulate din corticosuprarenala de mamifer ar constitui o regiune de neoformație celulară. Elementele de neoformație ar avansa centripet spre zona reticulată, unde ar suferi un proces de degenerescență fiziologică. În 1910 Hecht completează aceste observații, arătînd că și zona subcapsulară pare a fi dotată cu proprietăți corticogenetice.

După anul 1936 au apărut numeroase lucrări care confirmă ipoteza lui Hecht, demonstrînd în plus că, în afara așa-numitului „blastem subcapsular", mai există o regiune de neoformație celulară la nivelul segmentului intern al capsulei conjunctive suprarenale. Multe dintre aceste lucrări au dovedit experimental că dacă se enuclează suprarenala, lăsîndu-se pe loc un fragment mic al regiunii capsulo-subcapsulare, el este capabil, prin proliferarea centripetă a celulelor sale, să regenereze toate cele trei zone ale corticalei. Dacă se fac grefe din diferitele zone corticale, se constată că numai acelea care conțin regiunea capsulo-subcapsulară a glandei sînt capabile să regenereze corticala și să mențină în viață animalul suprarenalectomizat. Tot experimental, cu ajutorul coloranților vitali, s-a putut urmări creșterea centripetă a cordoanelor celulare, demonstrîndu-se că la iepure o celulă ajunge din zona glomerulată în zona reticulată în interval de 20—30 de zile, iar la șoarece în 8 luni (Zwemer-Zwemer, Wotton și Norkus, Baker și Baillif, Bachmann-Saalmon și Zwemer, Gruenwald Wotton și Zwemer, Gruenwald și Konikov, Knöll, Ingle și Higgins-Kiyoski, Tonutti, Mc Phail și Read, Leonard, Simpson, Li și Evans, Williams și alții).

Cercetările amănunțite făcute de Gruenwald și Konikov (154) asupra rolului generator al stratului intern capsular, al blastemului subcapsular și al zonei glomerulate, au demonstrat că există răspunsuri foarte variate, în funcție de nevoile organismului în țesut secretor.

După cercetătorii de mai sus, zona glomerulată ar începe să formeze celule noi numai atunci cînd nevoile organismului în parenchim cortical nu mai pot fi satisfăcute prin capacitatea mitotică proprie a zonelor fasciculată și reticulată.

Dacă nici acest strat de rezervă nu este suficient, atunci încep să se diferențieze celule corticale noi din blastemul subcapsular. În cazul unor necesități și mai accentuate intră în proliferare și stratul intern al capsulei conjunctive suprarenale. Acest ultim proces este interpretat de Gruenwald și Konikov ca un semn de epuizare sau insuficiență a puterii mitotice a celor trei zone ale corticalei și în special a zonei glomerulate. El apare de obicei atunci cînd glanda este supusă unei funcțiuni compensatorii importante, așa cum se întîmplă după suprarenalectomiile unilaterale.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile recente făcute de Milcu şi Simionescu (272) au demonstrat experimental că această hipertrofie de compensare a corticosuprarenalei este reglată de sistemul nervos. Ei au constatat, lucrînd pe şobolani masculi, că după suprarenalectomie unilaterală glanda rămasă în organism suferă un proces de hipertrofie de compensaţie, care duce la o creştere cu 59,3% faţă de glanda extirpată, procentul reprezentînd diferenţa de greutate. Excitarea cu benzedrină a sistemului nervos în timpul hipertrofiei de compensaţie face ca acest proces să fie mult mai activ şi creşterea glandei să ajungă la 87,2% în raport cu greutatea suprarenalei extirpate. Inhibarea sistemului nervos cu cloraloză în timpul hipertrofiei de compensaţie scade intensitatea acestui proces, iar creşterea ponderală a glandei rămase în organism nu depăşeşte decît un plus de 7% din greutatea suprarenalei extirpate.

Reglarea nervoasă a hipertrofiei de compensaţie a suprarenalei pare să se facă prin intermediul anumitor hormoni şi a altor factori de tip ergonal.

Astfel s-a putut dovedi experimental că după enucleare, regenerarea corticalei este mai activă în prezenţa hormonilor hipofizari şi este foarte înceată în prezenţa hormonilor corticosuprarenali. Propionatul de testosteron pare a exercita o acţiune stimulatoare asupra activităţii mitotice a zonei capsulo-subcapsulare, în timp ce metil-testosteronul s-a dovedit a fi inhibant pentru dezvoltarea zonei glomerulate. Rezultate neconcordante s-au obţinut şi cu numeroşi alţi hormoni, cu vitamine şi mediatori chimici, dozele şi modul de administrare jucînd un rol important în producerea unui efect excitant sau inhibant.

Lucrările făcute de Milcu şi Simionescu, la Institutul de endocrinologie al Academiei Republicii Populare Romîne, au demonstrat că modul de acţiune al hormonilor, ca şi reactivitatea ţesutului cortical faţă de acţiunea hormonului respectiv, sînt, în mare măsură, influenţate de activitatea nervoasă superioară.

Astfel, la animalele tratate cu substanţe care stimulează hipertrofia corticosuprarenalei (estradiolul), excitarea concomitentă a sistemului nervos accentuează şi mai mult creşterea parenchimului glandular, în timp ce inhibiţia sistemului nervos central micşorează considerabil răspunsul glandular la acţiunea stimulatoare a aceluiaşi hormon.

Cercetătorii romîni au mai demonstrat că la animalele tratate cu substanţe care inhibă hipertrofia de compensaţie a suprarenalei (extractele de timus şi epifiză), excitarea concomitentă a sistemului nervos central elimină în oarecare măsură această acţiune inhibitorie. În felul acesta se poate anula în mod complet împiedicarea hipertrofiei de compensaţie produsă prin administrarea de extract protidic de timus şi se poate elimina parţial împiedicarea hipertrofiei de compensaţie produsă prin epifizhormon.

Dacă se produce o inhibiţie a sistemului nervos central în timpul administrării substanţelor care excită sau inhibă hipertrofia de compensaţie a suprarenalei, se poate constata, aşa cum arată Milcu şi Simionescu, că substanţele care împiedică în mod normal această hi-

Scanned with OKEN Scanner

pertrofie au o acțiune și mai accentuată în acest sens (extractul de timus și epifiză), iar substanțele, care în mod normal stimulează această hipertrofie, nu își mai pot exercita această acțiune ca la animalele normale.

Aceste lucrări, deosebit de importante, demonstrează că acțiunea diferitelor substanțe asupra mecanismului de reglare a cantității de parenchim secretor corticosuprarenal este foarte mult influențată de dinamica proceselor de excitație și inhibiție din sistemul nervos central. Așa ne putem explica rezultatele neconcordante obținute în acest domeniu de numeroși cercetători, care au interpretat rezultatele investigațiilor lor numai prin interrelațiile simple dintre substanța injectată și celula neoformatoare din stratul generator subcapsular al suprarenalei.

Se știe că în special hormonii genitali și cei corticosuprarenali pot acționa, în anumite doze, ca substanțe inhibante ale activității nervoase superioare, putînd determina și stări narcotice. În lumina lucrărilor făcute de Milcu și Simionescu este probabil că inhibiția produsă de aceste substanțe la nivelul centrilor nervoși să influențeze în mare măsură reactivitatea stratului generator subcapsular. Aspecte inverse pot fi obținute cu aceleași substanțe, atunci cînd ele acționează ca excitatoare asupra aceloraşi centri nervoși, așa cum se întîmplă dacă sînt injectate în doze mai mici.

Lucrările făcute de Milcu și Simionescu nu sînt importante numai prin faptul de a fi demonstrat experimental rolul sistemului nervos în hipertrofia de compensație a glandei suprarenale. Ele aduc și o contribuție la dovedirea unui adevăr științific de o deosebită valoare și anume că modul de acțiune al hormonilor și reactivitatea tisulară la această acțiune pot varia în limite foarte largi în aceleași condiții experimentale și față de aceleași doze, dacă se modifică dinamica proceselor de excitație și inhibiție din scoarță și centrii subcorticali.

Prin materialul faptic prezentat în acest capitol am încercat să demonstrăm *rolul sistemului nervos în dezvoltarea glandei suprarenale.*

Am arătat că sistemul nervos participă cu celulele sale la formarea medularei, din care cauză suprarenala constituie un organ complex neuro-epitelial. În afară de aceasta, în tot cursul evoluției ontogenetice sistemul nervos influențează prin mecanisme variate creșterea glandei, capacitatea ei secretorie, modul de acțiune al hormonilor.

De o bună funcționare a sistemului nervos pare a fi legată involuția fiziologică a zonei tranzitorii, ca și creșterea în volum a parenchimului cortical și capacitatea lui de hipertrofie compensatorie.

Formarea complexului neuro-epitelial suprarenal, care are loc în anii copilăriei, se însoțește de apariția unor dispozitive speciale, prin mijlocirea cărora sistemul nervos poate regla adaptarea funcțională a organului endocrin la nevoile atît de variate ale organismului. În acest sens trebuie înțeleasă apariția unor mecanisme de închidere a vaselor proprii ale medularei, a barajului vascular intercorticomedular, a dispozitivului sfincteropropulsor al venei centrale, a circulațiilor de tip port între medulară și ganglionii plexului solar și între corticală și țesutul

adipos periglandular, a musculaturii perinervoase, precum şi apariţia zonelor de interpătrundere cortico-medulară, unde apar procesele de neurocrinie celulară şi coloidă.

Structura morfo-funcţională a suprarenalei este astfel constituită, încît permite o reglare nervoasă complexă şi foarte variată, atît prin intermediul căilor fibrilare de transmitere a impulsului secretor, cît şi prin intermediul căilor umorale. Cunoaşterea acestei structuri, pe baza datelor prezentate în acest capitol, va permite o înţelegere mai completă a mecanismelor de reglare nervoasă a secreţiilor hormonale care vor fi descrise în paginile următoare.

Dintre dispozitivele speciale de reglare nervoasă descrise de noi în suprarenala de om şi pe care nu le-am mai găsit descrise în lucrările altor cercetători, menţionăm: *barajul vascular* de la graniţa cortico-medulară, care poate întrerupe circulaţia comună dintre cele două parenchimuri glandulare, impiedicînd acţiunea stimulantă a adrenalinei asupra secreţiei hormonilor steroidici; *dispozitivul sfinctero-propulsor* al venei centrale, care prin aparatele sfincteriene de la confluenţa suprareno-cavă şi suprareno-renală poate determina trecerea sîngelui din medulară spre corticală şi ţesutul adipos periglandular; *dispozitivele vasculare de tip port* dintre ţesutul adipos periglandular şi corticală şi dintre medulară şi ganglionii plexului solar, dintre care primul ar putea permite scurgerea unei mari cantităţi de sînge încărcat cu grăsime din capsula adipoasă spre corticală, furnizînd astfel direct glandei materia primă necesară elaborării hormonilor steroidici, iar al doilea ar permite trecerea directă a sîngelui încărcat cu hormonii medulo- şi corticosuprarenali în teritoriul vascular al ganglionilor plexului solar, sau trecerea directă în medulară a unui hormon elaborat de celulele acestor ganglioni.

Noi am mai descris la graniţa de juxtapunere şi interpătrundere cortico-medulară existenţa unor *procese de neurocrinie celulară şi coloidă,* prezentînd variaţii importante fiziopatologice şi avînd, în general, acelaşi aspect microscopic cu acela întîlnit la nivelul complexului neuroepitelial hipofizar. Nu cunoaştem încă semnificaţia funcţională a acestor procese de neurocrinie. De asemenea, noi am mai descris existenţa unor dispozitive de reglare a circulaţiei intranervoase, caracterizate microscopic prin prezenţa unor formaţii contractile în jurul trunchiurilor nervoase ale medularei, care conţin vase de tip port, şi a altor trunchiuri nervoase prin care pot circula hormonii şi corpusculii coloidali.

Toate dispozitivele descrise de noi demonstrează cît de complexă este reglarea nervoasă a glandei suprarenale de om, de cîte mecanisme variate dispune sistemul nervos spre a coordona secreţia glandulară cu reacţiile de adaptare-apărare ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

IV. ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN FUNCȚIONAREA GLANDEI SUPRARENALE

A. MECANISMUL NERVOS DE SECREȚIE ȘI ACȚIUNE A HORMONILOR MEDULARI

Centrii corticali de reglare a secreției medulosuprarenalei au fost descriși de Molinelli (277). El a constatat experimental că faradizarea girusului sigmoid se însoțește de o hipersecreție de adrenalină. Alți cercetători au constatat că și stimularea lobului frontal determină apariția unei hipersecreții de adrenalină. Aceste rezultate nu au mai fost obținute după lobectomie experimentală.

Dacă nu se cunoaște încă o anumită topografie a centrilor adrenalino-secretori din scoarța cerebrală, există numeroase dovezi despre participarea scoarței la reglarea acestei secreții. Lucrările făcute de Zubkov și Zilov, Pribîtkova, Kuzmenko, Fedder și Cernov, Levitin, Savcenko, Olnianskaia, Miasnikov, Makarîcev și Kurțin și alții — lucrări ce vor fi prezentate mai pe larg în paginile următoare — au demonstrat că se pot obține efecte asemănătoare celor rezultate prin injecția de adrenalină, dacă asupra scoarței acționează un excitant condiționat indiferent, care a fost asociat de mai multe ori cu excitantul absolut reprezentat de hormonul medulosuprarenal.

Hiperadrenalinemia emotivă, demonstrată experimental de Cannon (61) și apoi clinic de cercetători foarte numeroși, constituie de asemenea o dovadă a rolului jucat de scoarță în reglarea secreției medularei.

Experiențele lui Cannon au fost descrise în istoricul acestei monografii și nu mai insistăm asupra lor.

Fibrele corticofuge trec prin hipotalamus, la nivelul căruia Houssay și Molinelli (174) au descris de asemenea un centru adrenalino-secretor. Ei au făcut o secțiune frontală a creierului la 1—4 mm îndărătul chiasmei optice și au constatat că excitarea părții inferioare a secțiunii, în plină regiune infundibulo-tuberiană, determină o hipersecreție de adrenalină.

Scanned with OKEN Scanner

Alți cercetători au demonstrat că stimulul pornit de la nivelul nucleelor hipotalamo-mamilare, de la tuberculii cvadrigemeni, produce de asemenea o eliminare crescută de hormoni medulosuprarenali.

Centrii bulbari ai secreției de adrenalină au fost primii puși în evidență. Experiențele cu înțeparea planșeului ventriculului al IV-lea, după tehnica lui Claude Bernard, au dovedit că hipertensiunea arterială și glicozuria, care apar în urma acestei manopere, se datoresc unei hipersecreții de adrenalină. Cannon și Rapport (61) au demonstrat că secreția reflexă de adrenalină se mai produce încă la animalul la care s-a practicat o secțiune îndărătul tuberculilor cvadrigemeni, dar că după distrugerea părții superioare a bulbului ea nu mai poate fi obținută. Tournade și Malméjac (427) socotesc că centrul bulbar este cel mai important în mecanismul nervos al secreției de adrenalină. Ei au arătat că descărcarea hormonală nu se mai produce după cocainizarea acestui centru, în schimb ea apare la un animal cu o secțiune prebulbară, care este supus unor excitații variate.

Fibrele adrenalino-secretorii coboară de la cortex la hipotalamus, apoi trec prin regiunea bulbo-protuberanțială și pătrund în partea profundă a cordonului lateral al măduvei spinării, prezentînd o încrucișare parțială.

Houssay și Molinelli (175) au mai pus în evidență și existența unui centru adrenalino-secretor situat în *măduva spinării.* Stewart și Rogoff (406), precum și Tournade (426) au adus contribuții importante la cunoașterea acestui centru. S-a constatat că excitarea măduvei spinării la nivelul ultimelor rădăcini toracice și a primelor rădăcini lombare este urmată de o hipersecreție de adrenalină. Cu ajutorul metodei anastomozei venoase suprareno-jugulare s-a putut preciza faptul că excitarea capătului periferic al rădăcinilor anterioare, de la dorsala a 4-a la lombara 1, determină la animalul transfuzat semnele descărcării masive de hormon medulosuprarenal. Centrul „spinal" adrenalino-secretor este sensibil la aceiași factori direcți și reflecși care excită și centrul bulbar.

Încă de la începutul acestui secol au apărut lucrări experimentale, care au demonstrat că dacă se face o excitație centrifugă a nervului splanchnic, se produce o descărcare importantă de adrenalină în circulația generală, iar sîngele din lumenul venei centrale a suprarenalei conține o cantitate mărită din același hormon.

Primele investigații mai complete în acest domeniu au fost făcute de Ceboksarov, la Institutul de medicină din Kazan. Ele sînt sintetizate într-o lucrare apărută în anul 1910 și intitulată *Despre nervii secretori ai glandelor suprarenale.*

Intr-un referat recent asupra acestor lucrări, Rosiiski (362) menționează următoarele concluzii formulate de cercetătorul rus:

1. Nervul splanchnic reprezintă nervul secretor al suprarenalei.
2. Excitarea acestui nerv printr-un curent de inducție este urmată de o creștere a cantității de adrenalină în sîngele venos suprarenal.
3. Secționarea splanchnicului se însoțește de o scădere importantă a secreției de adrenalină.

4. În cursul excitării splanchnicului se produce atît o descărcare în sînge a hormonului medular, cît şi o creştere intracelulară a elaborării hormonale.

5. Vagul nu pare să aibă nici o influenţă directă asupra proceselor secretorii din suprarenală.

Lucrările lui Ceboksarov au fost confirmate de numeroşi alţi cercetători şi splanchnicul este considerat, în toate tratatele clasice de fiziologie şi în toate lucrările de specialitate, ca nervul excito-secretor al medulosuprarenalei. Cercetări recente făcute de Vogt (461) demonstrează că splanchnicul este nervul excito-secretor şi al corticosuprarenalei.

Sintetizînd datele de mai sus, rezultă că fibrele adrenalino-secretorii pleacă de la nivelul scoarţei cerebrale, trec prin centrul hipotalamic, centrul bulbar, centrul spinal, rădăcinile anterioare de la a 4-a vertebră toracică la 1-a vertebră lombară şi călătoresc apoi prin splanchnicul mare şi mic, pînă la nivelul celulelor cromafine.

În apropierea suprarenalei, trunchiurile nervoase alcătuiesc un plex foarte bogat, care cuprinde:

a) fibre trimise de ganglionul semilunar;
b) trunchiuri nervoase care vin direct din splanchnic;
c) fibre perivasculare plecate din plexul renal;
d) fibre din nervii lombari, din frenic şi din alte formaţii vecine;
e) fibre vagale.

Topografic, aceste fibre se grupează în două pedicule, unul anterior, „suprarenalo-celiac" şi altul posterior, „suprarenalo-splanchnic".

Din acest plex periglandular pătrund în parenchimul endocrin un număr foarte mare de fibre nervoase. Încă din anul 1866, Henlé a afirmat că suprarenala este organul cel mai bogat inervat, iar în 1894, Kölliker a disecat 33 de nervi, care pătrund prin capsula glandei. La pisică, MacFarland şi Davenport (247) au individualizat 4 000 de fibre nervoase suprarenale, grupate în 76 de pachete.

Numeroşi cercetători (Sappey, Elliott, Rommserdük, Dowgiallo, Stöhr, Uchida, Tournade, Conlouma, Baginsky, Plasner, Okinada şi Mori, Hasama, May Cock şi Helsop, Paltşevska şi alţii) susţin nu numai prezenţa anatomică a fibrelor vagale în pedicului suprarenalo-splanchnic, ci şi participarea acestor fibre la procesele secretorii glandulare. S-a demonstrat experimental că vagul ar influenţa, ca şi simpaticul, secreţia de adrenalină şi că ar juca un anumit rol şi în procesele de lipoidogeneză.

Numeroşi cercetători contestă că pneumogastricul ar juca un rol direct în procesele adrenalino-secretorii şi consideră că este vorba de o acţiune reflexă, aşa cum apare şi după excitarea sciaticului, a plexului brachial, a laringelui etc. Discuţiile asupra acestui subiect continuă încă în literatura de specialitate.

Fibrele nervoase periglandulare străbat capsula conjunctivă a suprarenalei şi formează în grosimea ei un nou plex, intricat de multe ori cu celule ganglionare.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai mare parte a acestor fibre străbat corticala şi se termină în interiorul parenchimului cromafin. Doghiel, care în 1894 a făcut prima şi cea mai importantă lucrare asupra inervaţiei glandei suprarenale, a afirmat că medulara este atît de bogat inervată, încît atunci cînd se face o impregnaţie bună, aproape că nu se mai văd celulele cromafine. În 1913 Elliott a susţinut că inervaţia medularei este asemănătoare cu aceea a plexului solar, adică este constituită doar din fibre preganglionare. El a demonstrat că aceste fibre degenerează după secţionarea splanchnicului. Aceste observaţii au fost confirmate de mulţi alţi cercetători, şi astăzi se consideră că 70—90% din fibrele care pătrund în suprarenală sînt preganglionare, nefăcînd nici o sinapsă de la măduvă şi pînă la celula cromafină, chiar dacă o parte dintre ele trec prin plexul solar. De Castro şi apoi Young au demonstrat că inervaţia medularei este omolaterală, jumătatea ventrală fiind în special teritoriul terminal al splanchnicului mare, iar jumătatea dorsală fiind teritoriul terminal al splanchnicului mic şi al nervilor simpatici. S-a mai constatat că medulara este inervată multisegmentar, fiecare nerv avînd o regiune precisă unde se termină.

În privinţa aspectului terminaţiilor nervoase din medulară, descrierile sînt foarte variate. Fusari, în 1890, a menţionat prezenţa unor anse pericelulare; Doghiel, în 1894, constată buchete terminale în formă de glomerul, precum şi varicozităţi; Stöhr (407) observă anse pericelulare şi un reticul terminal în dreptul fiecărei celule cromafine, precum şi un sinciţiu care este remarcat şi de Young (469). Mac Farland şi Davenport (247) notează prezenţa unor terminaţii intercelulare în butoane, cu varicozităţi laterale. Ca formaţii speciale, Stöhr (407) mai menţionează existenţa unor gheme, rezultate probabil din înfăşurarea neurofibrilelor. Renzo (349) a descris nişte corpusculi lamelari, formaţi din celule anucleate. După Denber (98), aceşti corpusculi nu ar fi decît terminaţii libere.

Doghiel (101) a descris în suprarenalele de cîini, pisici şi iepuri, terminaţii nervoase care amintesc, după părerea lui, corpusculii lui Meissner sau corpusculii senzitivi ai organelor genitale. Pines şi Narovciatova (336) au observat în ţesutul conjunctiv perivascular al medularei terminaţii nervoase în formă de măciucă, care ar reprezenta, microscopic, corpusculii senzitivi suprarenali. În sfîrşit, Roussy şi Mosinger (365) menţionează că pe fibrilele terminale intramedulare se văd îngroşări ovoide sau fuziforme, analoge acelora întîlnite în hipofiza posterioară (lobul nervos) şi care dau uneori impresia de celule interstiţiale, în sensul vederilor lui Boeke.

Într-o Comunicare făcută în cursul anului 1952 la Secţia de morfologie din Bucureşti a Societăţii ştiinţelor medicale, Nicea, Enăchescu, I. T. Niculescu, Coşoveanu-Voinescu şi Bocîrnea au prezentat *Documente histologice referitoare la inervaţia suprarenalei.* Aceste documente histologice au demonstrat că fibrele preganglionare se termină în medulară, atît în celule, cît şi în vecinătatea lor. Fibrele postganglionare se termină la acelaşi nivel pe pereţii capilarelor şi pe celulele cromafine, urmînd dispoziţia tramei fibrilare conjunctive.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetătorii de mai sus au putut urmări pachete nervoase impregnate foarte fin, mulîndu-se pe corpul celulelor cromafine şi sfîrşindu-se în butoni terminali sau în butoni răspîndiţi în lungul filamentelor terminale. Pe celulele cromafine se mai văd şi butoni mici, izolaţi, precum şi terminaţii nervoase, formînd o reţea foarte delicată, care se lăţesc atunci cînd ating suprafaţa celulelor glandulare. Unele terminaţii butonate sînt aşezate în vecinătatea imediată a nucleului celular. La cîine au fost observate terminaţii nervoase falciforme şi altele cu butoni de contact.

După Stöhr jr. (407), reticulul terminal din medulară face legătura dintre celulele cromafine şi sistemul nervos. Graţie acestui reticul, fiecare celulă glandulară se găseşte în contact cu terminaţia nervoasă şi este dependentă funcţional de stimulul trimis de centrii nevraxiali.

Medulara primeşte o inervaţie atît de bogată şi de complexă, ca şi cum ar fi vorba de un ganglion nervos. De altfel mulţi cercetători au comparat inervaţia medularei cu aceea a plexului solar.

Nimeni nu mai poate contesta astăzi că splanchnicul este nervul secretor al hormonilor medularei şi nici nu am întîlnit lucrări care să pună acest lucru la îndoială.

Totuşi, pînă în prezent nu există un răspuns satisfăcător la întrebarea pusă de anatomiştii mai vechi, încă din a doua jumătate a veacului trecut, şi anume: pentru ce medulara are nevoie de un număr atît de mare de nervi? La nivelul parenchimului cromafin s-a dezvoltat cea mai bogată inervaţie din întreg organismul. Experimental şi clinic s-a demonstrat că 70—95% din nervii care pătrund în medulară conţin fibre preganglionare, excito-secretorii, care vin prin intermediul splanchnicilor, direct de la centrii nevraxiali. Toate aceste fibre au numai rolul de a produce descărcarea unui hormon de tipul adrenalinei, care nu este absolut necesar vieţii şi care nici măcar nu pare a fi secretat continuu în condiţii fiziologice? O mare parte a acestor nelămuriri mai persistă încă, dar anumite aspecte ale acestei probleme încep să fie lămurite, o dată cu demonstrarea rolului jucat de adrenalină ca intermediar al reglării nervoase a hormonilor corticosuprarenali.

Danielopolu (84) crede că celula cromafină din medulosuprarenală ar reprezenta neuronul fibrei postganglionare, care liberează simpatină în organul terminal şi adrenalină în medulosuprarenală. Savantul romîn consideră de asemenea că articulaţia dintre fibra preganglionară simpatică şi celula cromafină trebuie să fie considerată, în fiziologie, ca o adevărată sinapsă. Pende (331) afirmă acelaşi lucru, scriind că celulele medularei, lipsite de membrană periferică, conectează adevărate legături sinaptice cu terminaţiile simpatice.

Această legătură sinaptică este influenţată de acetilcolină, fibrele excito-secretorii ale medularei fiind colinergice, ca oricare fibre preganglionare.

Medulara a atras atenţia cercetătorilor nu numai prin bogăţia excepţională a inervaţiei sale, ci şi prin variaţiile de volum atît de importante, pe care le prezintă în cursul evoluţiei filo- şi ontogenetice. Astfel, raportul corticală/medulară este de 1/3 la amfibieni, de 7/5 la porumbel, de 59/1 la cobai şi de 3/1 la om. Acelaşi raport este de 382,7/1 la fătul

de 3 luni, de 279,5/1 la fătul de 5 luni, de 95,3/1 la fătul de aproape 7 luni, de 85/1 la naştere, de 11/1 la vîrsta de 13 ani, de 3/1 la adult şi de 2/1 la bătrîn.

Puzik (345) notează prezenţa unor forme celulare nemature chiar la vîrsta adolescenţei, demonstrînd că medulara prezintă ontogenetic nu numai o creştere continuă a volumului său, ci şi o maturare continuă a celulelor sale.

La mamifere, din motive încă nelămurite, medulara este mult mai dezvoltată la ierbivore decît la carnivore.

După Ivanov (183) ar exista un anumit paralelism între dezvoltarea postnatală a medularei şi involuţia postnatală a paraganglionilor simpatici extrasuprarenali, deoarece această dezvoltare începe în acelaşi timp cu involuţia. Observaţia este valabilă numai la om şi la primate. La celelalte mamifere, paraganglionii simpatici extrasuprarenali prezintă după naştere aceeaşi dezvoltare importantă ca şi medulosuprarenala.

Lucrările făcute de Danielopolu şi Fotino (87), privitoare la valoarea funcţională a ţesutului cromafin extrasuprarenal au demonstrat că această valoare este mult inferioară celei medulare şi că prezintă o mare variabilitate de la animal la animal. După pensarea circulară perisuprarenală şi injectarea intravenoasă de acetilcolină la cîinele atropinizat, ei au reuşit să provoace hipertensiune arterială prin stimularea secreţiei ţesutului cromafin extrasuprarenal. Din punct de vedere biologic, această secreţie pare să fie identică cu adrenalina.

Nu ştim pînă acum dacă există anumite particularităţi funcţionale proprii acestor paraganglioni extrasuprarenali, care să se deosebească de acelea cunoscute din fiziologia medularei.

Problemele legate de variaţiile volumetrice ale ţesutului cromafin sînt încă departe de a fi lămurite. Nu ştim, în special la om şi la primate, pentru ce se produce involuţia postnatală a paraganglionilor simpatici extrasuprarenali şi care sînt mecanismele intermediare, cu ajutorul cărora sistemul nervos reglează dezvoltarea şi involuţia acestor structuri endocrine.

Impulsul care ajunge la celula cromafină venind de la scoarţa cerebrală de-a lungul ramurilor preganglionare ale splanchnicului, produce o descărcare hormonală şi influenţează, în mod evident, capacitatea funcţională a celulei cu secreţie internă. Drept urmare apar, atît modificări fiziologice care dovedesc trecerea hormonilor în circulaţia generală, cît şi modificări morfologice, care dovedesc răspunsul celular la acţiunea stimulului nervos.

Am arătat în capitolul anterior că anumite dispozitive de reglare nervoasă permit variaţii speciale ale debitului circulator, ale direcţiei sîngelui, ale rapidităţii cu care conţinutul glandular este aruncat în circulaţia generală. Am arătat în rîndurile de mai sus, că celulele cromafine au o inervaţie excesiv de bogată, care face ca fiecare element glandular să fie înconjurat de reţele terminale ale fibrelor preganglionare, iar în foarte multe celule să existe şi terminaţii intraprotoplasmatice.

Scanned with OKEN Scanner

Mai trebuie să menționăm că însăși celula medulosuprarenalei este adaptată unei elaborări hormonale speciale, ea prezentînd o structură morfofuncțională caracteristică.

In general, medulara prezintă o structură endocrină tipică, celulele ei avînd o orientare net vasculotropă, înconjurînd sinusurile sanguine ca un înveliș epitelial cilindric, cîte o dată cu aspect sincițial. Bennett (40) a constatat că acest epiteliu este așezat paralel cu axul vaselor. Celulele se interpun, prin doi poli, între vene și artere și întreaga funcție endocrină ar fi determinată de această polarizare vasculotropă. Acest fapt poate fi demonstrat după poziția nucleului, a aparatului Golgi, a granulelor secretorii etc. Inervația pătrunde în celule prin polul arterial, iar descărcarea hormonală se face prin polul venos. Pe baza acestor observații, Bennett descrie un ciclu secretor al celulei cromafine, cuprinzînd 4 faze succesive, care pot fi identificate astfel din punct de vedere histologic: fază de secreție activă, de depleție, de resinteză și de prosecreție. Fiecare fază are un tablou microscopic caracteristic.

Félicine, în anul 1903, a observat că între celulele medularei și vasele sanguine există numeroase canalicule intercelulare, alcătuind rețele cu dispoziție lobulară, avînd în centru un canalicul principal, care se deschide într-un vas sanguin.

Creșterea în volum a parenchimului medulosuprarenal se face prin înmulțire mitotică în cursul vieții intrauterine și prin înmulțire amitotică în cursul vieții extrauterine. Așa s-ar explica, după Clara, de ce la adult celulele au uneori două nuclee. Același cercetător susține că celulele medularei cresc, după legea dedublării volumului, în proporții constante. Noi nu am putut face observații asemănătoare din acest punct de vedere.

Am arătat în istoricul acestei monografii că în anul 1865 Henlé a constatat că sub acțiunea acidului cromic și a sărurilor sale, apar în celulele medularei numeroase granulații galben-cafenii.

Mulon, în 1904, a susținut că aceste granulații pot fi identificate cu adrenalina. El a observat că aceste granulații ar fi formate de mitocondrii, care la rîndul lor ar proveni din fragmentarea condrioconților. Alți cercetători le-au văzut derivînd din granulațiile protoplasmatice elementare, care ar căpăta proprietăți reductoare, sau din nucleul celular. Pende (331) socotește că reacția cromafină nu reprezintă un produs preadrenalinic, așa cum susțineau Ciaccio și alți cercetători, ci însuși hormonul medulosuprarenal, în forma sa matură. Această constatare a fost întărită de dozările biologice și biochimice, care demonstrează existența unui paralelism între cantitatea de adrenalină și intensitatea reacției cromafine.

Există și lucrări în care se susține că granulațiile cromafine reprezintă doar un suport hormonal și nu hormonul însuși, că reacția cromafină nu ar fi specifică adrenalinei.

Investigațiile mai amănunțite în acest domeniu au arătat că reacția cromafină nu depinde de crom în sine, ci de oxidarea în medulară a anumitor compuși organici. Ea este frecvent întîlnită și la vegetale, iar

Scanned with OKEN Scanner

dintre substanţele regnului animal numai adrenalina şi tiramina conţin oxidrilii fenolici şi un grup aminat în poziţie orto- şi para-, care pot da această reacţie.

În general, mai toţi cercetătorii consultaţi de noi consideră că elaborarea de granulaţii cromafine în celulele medulosuprarenalei poate fi socotită ca expresia morfologică a secreţiei de adrenalină.

Este important de semnalat că nu numai granulaţiile se colorează cu sărurile de crom, ci şi protoplasma intergranulară.

Este de asemenea important de semnalat că Bogdanov, încă în anul 1898, a studiat cu amănunţime fazele excreţiei acestor granulaţii, atrăgînd atenţia asupra prezenţei lor în afara celulelor. Alţi cercetători le-au pus în evidenţă în ţesutul conjunctiv perivascular şi chiar în interiorul trunchiurilor nervoase (Bogdanov, Lichtwitz, Stoerk şi Haberer, Dewitzky şi alţii). Ele au putut fi văzute şi în sinusurile sanguine, unde pătrund în grosimea endoteliului. Goormaghtigh (140) a observat că excreţia de granulaţii cromafine şi apariţia de semne care indică o descărcare de adrenalină în circulaţia generală se însoţeşte, la nivelul medularei, de dilatarea capilarelor, turgescenţa endoteliilor, distensia canaliculelor intracelulare, apariţia de vacuole la polul excretor al celulei, bipolaritate celulară netă, creşterea de volum a nucleilor şi o lărgire a bazei de implantare vasculară a celulei secretorii. Staemler (401) susţine că într-o primă fază din ciclul său funcţional, celula medulară în activitate exagerată produce numai vacuole, în timp ce reacţia cromafină este încă slabă. Cînd începe faza excretorie, reacţia cromafină devine netă şi orice excitaţie a splanchnicului produce o descărcare a granulaţiilor. Astfel de descărcări au fost obţinute de Roussy şi Mosinger (365) prin excitarea experimentală a plexului solar.

In afara reacţiei cromafine, celulele medularei mai dau variate reacţii la perclorură de fier, acid osmic, sublimat, iod, fericianură de potasiu, oxid de manganez, persulfat sodic, acid fosfotungstic etc.

Toate aceste reacţii atît de variate au permis să se constate nu numai existenţa unui ciclu secretor al celulei cromafine, ci şi existenţa unor zone întregi ale medularei în faze funcţionale variate.

Astfel observaţiile amănunţite făcute de Piccard (334) i-au permis să constate la numeroase mamifere că medulara conţine în mod obişnuit un strat de celule clare, situat în regiunea externă, regiunea de contact cu corticala. Ele sînt dispuse în cordoane palisadice, au celule cu o polarizare netă şi sînt colorabile în special cu fucsină. Zona centrală a medularei este ocupată de celule întunecate, bogate în protoplasmă şi dispuse în cordoane compacte. Ele conţin granulaţii vizibile cu obiective care măresc mai puţin de 100 de ori şi sînt, în general, cromofobe. Între aceste două straturi se văd numeroase structuri intermediare. Piccard a mai observat că straturile cu celule clare de la periferia medularei au în general, o vascularizaţie venoasă, strîns legată de aceea a corticalei, iar straturile cu celule întunecate, aşezate în centrul medularei, au în general, o vascularizaţie arterială provenită din vasele proprii ale parenchimului cromafin. Cercetătorul francez socoteşte că cele două

straturi ale medularei ar corespunde la două specializări funcţionale mai deosebite şi anume: zona externă a medularei, cu celule clare, palisadice, ar fi regiunea cu ritm secretoriu continuu, cu eliminarea directă a hormonilor în sinusurile venoase, în jurul cărora sînt dispuse celulele; zona internă a medularei, cu celule întunecate, ar fi alcătuită din elemente cu ciclu secretor discontinuu, întrerupt în stadiul de încărcare granulară şi ar reprezenta potenţialul de rezervă, necesar pentru funcţii urgente, pentru stări speciale care necesită o descărcare hormonală masivă, aşa cum se întîmplă în emoţiile mari, hemoragii, traumatisme, după efort fizic însemnat etc.

Desclaux şi Pacoret (97) au adus contribuţii importante la cunoaşterea structurii funcţionale a diferitelor regiuni ale medularei. Dozînd cantitatea de adrenalină după metoda Nessler şi Bailly ei au constatat că în suprarenala de bou, zona externă a medularei conţine în medie 14,1 mg adrenalină, iar zona centrală 8,1 mg. Există deci o cantitate mai mare de hormon în vecinătatea corticalei.

Aceste dozări au confirmat observaţiile mai vechi făcute de Eberth, Wiesel, Alezias şi Peyron, Ivanov şi alţii, referitoare la existenţa constantă a unei mari cantităţi de granulaţii cromafine în celulele medularei din zona juxtacorticală.

Goormaghtigh şi Elaut (139) studiind „planul de structură al suprarenalei" confirmă observaţiile mai vechi privitoare la existenţa unei regiuni excretante a medularei situată în vecinătatea corticalei. Ca şi Kutschera, ei socotesc că în regiunile centrale ale ţesutului cromafin s-ar elabora proadrenalina, care ar fi apoi eliminată în sînge sub forma hormonului matur de către elementele juxtacorticale. Studiind concomitent şi structura morfofuncţională a corticalei, Goormaghtigh şi Elaut ajung la concluzia că zona de interpătrundere corticomedulară este regiunea cea mai activă din întreaga suprarenală. Ea are cea mai bogată inervaţie, cea mai bogată vascularizaţie şi celulele cu aspectul secretor cel mai intens.

Amintim că la nivelul acestei regiuni de maximă elaborare şi excreţie hormonală, noi am pus în evidenţă existenţa unor procese de neurocrinie celulară şi coloidă. Hollinshead (172) şi Denber (93) au demonstrat că aceeaşi zonă are cea mai bogată inervaţie din întreaga suprarenală. Apoi, Roussy şi Mosinger (365) au demonstrat că la acest nivel ţesutul reticulat şi reticuloendotelial ar lua o parte deosebit de activă la formarea unor complecşi pigmentari încărcaţi cu cromolipoid precum şi cu adrenalină, alcătuind un intermediar funcţional între cele două glande.

In sfîrşit, menţionăm că în afara granulaţiilor cromafine, celulele medularei şi în special acelea de la graniţa corticomedulară mai secretă şi corpusculi hialini. Despre această secreţie s-a vorbit la capitolul referitor la procesele de neurocrinie.

In rezumat, se cunosc astăzi cu suficientă certitudine centrii adrenalino-secretori şi căile lor, aspectele microscopice ale procesului de secreţie şi excreţie hormonală, precum şi efectele metabolice ale produşilor cunoscuţi sub denumirea de hormoni.

Scanned with OKEN Scanner

Hormonii secretați de medulară fac parte din așa-numiții „factori eficienți". Danielopolu (86), care le-a dat această denumire, consideră că pot fi socotiți drept factori eficienți cuplurile acetilcolină-adrenalină, ionul K-ionul Ca și ionul OH-ionul H. Ei efectuează funcția de excitanți sau inhibanți ai celulei terminale. Între fiecare cuplu de mai sus există un fenomen de stimulare reciprocă între factorul excitator și cel inhibitor. Astfel acetilcolina provoacă intervenția adrenalinei și invers, iar mediatorii chimici reglează și funcțiile ionilor.

Pentru ca mediatorii chimici și factorii eficienți, în general, să poată acționa asupra celulei organului terminal (musculatură striată și netedă, celule glandulare, țesut hematopoietic și oricare altă celulă influențată de sistemul nervos), este necesar ca această celulă să posede o capacitate de reacție. Lucrările făcute de Danielopolu după anul 1940 au demonstrat că celula efectoare are o reactivitate aparte pentru fiecare factor eficient și că această reactivitate este întreținută prin variate ergone și în special prin hormoni și vitamine.

Mecanismul nervos de reglare a secreției medulosuprarenalei este încadrat de Danielopolu în căile reactivante, numite astfel pentru că întrețin reactivitatea celulei efectoare a organului terminal față de factorii eficienți.

Savantul romîn descrie două căi reactivante și anume: calea reactivantă primordială (scoarță, diencefal, centrul adrenalinosecretor din bulb, splanchnic, celula cromafină, adrenalină, complex adrenalinic, organ terminal) și calea reactivantă accesorie (scoarță, diencefal, hipofiza anterioară, glande endocrine subordonate, organ terminal).

Conform schemei prezentate de Danielopolu (86), medulosuprarenala, precum și celelalte glande endocrine, sînt considerate ca posturi pe traiectul căilor reactivante și nu pot fi considerate ca organ terminal sau de execuție.

Nefiind un organ terminal, în medulară nu există un sistem de factori antagoniști care să echilibreze secreția hormonală. Experiențele făcute de Danielopolu (84) au demonstrat că, atît acetilcolina, cît și ionul K și ionul Ca sînt excitatori. Mecanismul antagonist de reglare al secreției de adrenalină ar fi situat chiar în centrii nervoși și în special în cei bulbari.

După Danielopolu, celula cromafină ar fi excitată în permanență de acetilcolină, potasiu și calciu, iar variațiile acestei secreții ar fi provocate pe cale nervoasă prin eliberarea de acetilcolină, care reglează și intervenția ionului K. Eliberarea de acetilcolină se face de către fibrele preganglionare, colinergice, ale splanchnicului care, după cum se știe, sînt fibrele excito-secretorii ale celulei cromafine.

Lucrările făcute de Danielopolu și alți cercetători au demonstrat că secreția de adrenalină poate fi deseori provocată pe cale reflexă. Mai mult decît atît, savantul romîn susține că însuși mecanismul central de reglare prin două forțe antagoniste a secreției de adrenalină este tot de ordin reflex. Tonusul acestor centri adrenalino-secretori ar sta sub influența secrețiilor hormonale și a metaboliților mediului intern, care sînt aduși prin calea umorală, și sub influența excitațiilor reflexe care

Scanned with OKEN Scanner

vin de la zona senzitivă tisulară, zona senzitivă endocardo-aortică, zona senzitivă sino-carotidiană şi zona senzitivă vestibulară. Forţa reflexă excitatoare predomină asupra forţei reflexe inhibitoare (frenatoare) în starea de tonus permanent adrenalino-secretor, dar această predominanţă poate fi modificată în mod tranzitoriu de impulsurile care vin de la scoarţa cerebrală precum şi de alţi factori nervoşi şi umorali.

În timpul funcţionării sale, organul terminal eliberează metaboliţi, şi în special histamină, care sînt stimulenţii naturali ai zonei senzitive tisulare. Ei dau naştere unui influx centripet care, pe cale reflexă, prin centri, întreţine funcţionarea organului terminal.

Excitaţiile venite din zona senzitivă tisulară pot provoca, printre altele, o hipertensiune în parte adrenalinică, care influenţează zonele senzitive sino-carotidiene şi endocardo-aortice şi face să scadă tensiunea arterială.

Ca pentru toate mecanismele de reglare a funcţiilor organismului Danielopolu (86) admite şi pentru mecanismul adrenalino-secretor existenţa unui fenomen de stimulare reciprocă între zona senzitivă tisulară şi celelalte două zone sus menţionate.

Dintre toate concepţiile asupra medicinei care au încercat să integreze secreţia medulosuprarenalei în mecanismele generale de adaptare la mediu a organismului (Josué, Bérnard şi Bigart, Reilly, Cannon şi alţii), credem că aceea susţinută de Danielopolu este, pînă în prezent, cea mai completă şi mai bine verificată experimental.

Lucrările făcute în cursul ultimelor două decenii au demonstrat că în afară de adrenalină, celula cromafină mai secretă un hormon care a fost numit *noradrenalina* sau *arterenolul.*

El este un precursor imediat al adrenalinei, avînd un metil ($-CH_3$) în minus. Suspensiile de suprarenală ţinute timp de o oră la 37°, au capacitatea de a transforma noradrenalina în adrenalină.

Făcînd determinări la 73 de oameni, Lembeck şi Obrecht (229) au constatat că medulosuprarenala conţine 77% adrenalină şi 23% arterenol, cifrele variind foarte puţin în raport cu sexul, vîrsta, boala, cauza morţii etc.

Amîndoi hormonii medulari trec în circulaţie sub controlul nervos. Excitaţia splanchnicului provoacă o descărcare concomitentă de adrenalină şi noradrenalină şi cu cît această excitare este mai prelungită, cu atît celula cromafină are o putere mai mare de metilare

La pisică, noradrenalina ar reprezenta 40% din secreţia hormonală. După determinări mai precise făcute pe suprarenala totală, adrenalina se găseşte în cantitate de 555 μg iar noradrenalina în cantitate de 80 μg pe gram de ţesut endocrin. În plasma colectată din vena suprarenală, după stimularea splanchnicului, s-au găsit 2,61 μg adrenalină şi 0,71 μg noradrenalină pe mm^3.

Von Euler (114) consideră noradrenalina drept secreţia fiziologică a medulosuprarenalei, necesară pentru rezervele de simpatină ale nervilor postganglionari. El crede că acest hormon este sintetizat şi în nervi. Adrenalina ar fi elaborată numai în cazuri de urgenţă, cînd to-

nusul vegetativ devine predominant simpaticotonic. Amîndoi hormonii ar fi elaborați sub acțiunea fibrelor excito-secretorii ale splanchnicului. După secționarea nervului, secreția de noradrenalină continuă, dacă se păstrează intactă irigația medularei. Nu se mai produc însă, în acest caz, descărcările bruște și masive de hormoni, chiar dacă nevoile organismului cer acest lucru.

Cercetările mai noi apărute în acest domeniu susțin ipoteza lui Euler, prin care se consideră secreția de noradrenalină ca fiziologică, iar secreția adrenalinei, ca o modalitate reacțională intermitentă.

Dacă avem astăzi date experimentale, clinice și morfologice care demonstrează că secreția și excreția hormonilor medulosuprarenali se fac sub control nervos, dacă avem date numeroase privitoare la mecanismul acestei secreții și la modul de acțiune al hormonilor, nu cunoaștem încă modul în care sistemul nervos influențează cantitatea de parenchim secretor.

Am menționat lucrările lui Milcu și Simionescu (272) care demonstrează experimental rolul sistemului nervos în hipertrofia compensatoare a corticosuprarenalei. În aceste lucrări, cercetătorii romîni menționează că în stările de excitație ale sistemului nervos, obținute cu ajutorul benzedrinei, crește numărul de celule excretorii din medulară.

Baiandurov (30) a constatat după decerebrare o creștere a numărului de celule întunecate din centrul medularei, indicînd un proces de hipersecreție. Reacția cromafină a devenit mai intensă, apoi s-a produs un proces lent și progresiv de hipertrofie și hiperplazie celulară, pe care cercetătorul sovietic îl atribuie unei predominanțe prelungite a tonusului simpatic.

La anencefali, Jdanov (193) notează, pe lîngă obișnuita hipoplazie a corticalei, existența unor medulare foarte bine dezvoltate.

Fără a ne permite să tragem concluzii, aceste observații arată existența unor legături evidente între dezvoltarea normală a centrilor nervoși superiori și cantitatea de parenchim secretor medulosuprarenal.

Din datele menționate pînă acum rezultă că sistemul nervos reglează secreția de hormoni medulosuprarenali, felul secreției, cantitatea de parenchim secretor și modalitățile de trecere în circulație a acestor hormoni.

Faptul că nici unei alte glande endocrine nu i s-a studiat inervația secretorie în mod atît de amănunțit și că nici o altă glandă endocrină nu demonstrează atît de categoric ca medulosuprarenala rolul sistemului nervos în reglarea acestei secreții, ne permite să nu mai lungim acest subcapitol cu demonstrarea unor adevăruri pe care astăzi nu le mai contestă nimeni. Observațiile filogenetice, prin care arătam că celulele medularei provin din elemente ganglionare vegetative motorii, care înlocuiesc calea postganglionară prin vasul sanguin, își găsesc confirmarea în fiziologia acestei glande. Am scris în capitolul referitor la evoluția filogenetică a suprarenalei, că secreția internă de tipul adrenalinei apare în structuri specializate ca un mecanism de reglare și coordonare nervoasă, prin intermediul căilor umorale, a reacțiilor de adaptare la mediu

ale organismului şi că acest mecanism completează şi întăreşte transmisia fibrilară a excitaţiei nervoase. Acţiunea simpaticomimetică a adrenalinei demonstrează acest adevăr. Am mai scris în capitolul menţionat mai sus, că formaţiile endocrine de origine nervoasă ale vertebratelor superioare rezultă atît din polarizarea vasculotropă a neuronilor vegetativi motori ai nevertebratelor superioare, cît şi din intricarea lor cu formaţiile senzitive vegetative. De aceea ele conţin în mod constant în parenchimul lor corpusculi senzitivi şi fibre senzitive în nervii excitosecretori.

Prezenţa corpusculilor senzitivi în parenchimul medulosuprarenal, aşa cum demonstrează impregnările făcute de Doghiel (101), de Pines şi Narovciatova (336) şi de alţi cercetători dovedeşte că studiul mecanismului nervos de reglare a secreţiei medulosuprarenalei nu trebuie limitat numai la rolul impulsurilor centrifuge secretorii. Centrii adrenalino-secretori pot fi influenţaţi de excitaţiile primite de la căile centripete ale glandei. Aceleaşi căi pot juca un rol important în modificarea dinamicii proceselor de excitaţie şi inhibiţie din scoarţa cerebrală, influenţînd astfel toate reacţiile de adaptare la mediul extern şi de menţinere a homeostaziei. De aceea socotim ca foarte importante lucrările care au apărut în acest domeniu de cercetare.

Bogomoleţ (51) a susţinut în anul 1927 că adrenalina *in loco nascendi,* exercită o influenţă tonică şi trofică asupra terminaţiilor nervoase din suprarenală. Plecînd de la această ipoteză, Averianov (19) a făcut la cîini suprarenalectomie dreaptă, iar suprarenala stîngă a izolat-o de toate legăturile ei vasculare, lăsînd-o în conexiune cu organismul numai prin trunchiurile nervoase. Injectînd apoi cu seringa în medulara suprarenalei stîngi 2 mg de adrenalină, a constatat apariţia unei hipertensiuni arteriale. Durata acestei creşteri tensionale era mult mai mare decît după injectarea aceleiaşi cantităţi de adrenalină în circulaţia generală. Intrucît hormonul medulosuprarenal nu a putut acţiona direct asupra centrilor vaso-motori, deoarece nu a difuzat în afara glandei, rezultă că s-a produs o hipertensiune reflexă. Dacă în locul adrenalinei se injecta în medulară ser clorurat izotonic, nu se observa nici o modificare importantă a tensiunii arteriale. Întrebuinţînd aceeaşi tehnică, Medvedeva (261) a demonstrat existenţa unei hiperglicemii reflexe, produsă prin injectarea de adrenalină în medulosuprarenala unei glande legate de organism numai prin conexiunile ei nervoase.

Aceste experienţe au demonstrat existenţa unor chemoreceptori în parenchimul suprarenal. Lavrentiev (224) a completat aceste date cu documente histologice, pe care le-a prezentat la Conferinţa jubiliară a Institutului de medicină din Kazan.

Problema receptorilor glandei suprarenale a fost studiată şi în laboratoarele conduse de Bîkov. Savantul sovietic şi colaboratorii lui au întrebuinţat metoda perfuziei organului. Perfuzia se făcea *in situ,* după întreruperea legăturilor vasculare şi păstrarea conexiunilor nervoase. In cursul experienţelor se înregistrau variaţiile tensiunii arteriale şi ale respiraţiei.

Scanned with OKEN Scanner

Investigaţiile făcute de Rikkl (352) în acest domeniu au demonstrat că perfuzia suprarenalei cu adrenalină, acetilcolină şi nicotină este urmată de modificări importante ale tensiunii arteriale şi ale frecvenţei respiraţiei, dovedindu-se astfel prezenţa unor receptori glandulari.

Smirnov (390) completează aceste date, arătînd că serul de cal acţionează ca un antigen asupra excitabilităţii chemoreceptorilor suprarenali faţă de adrenalină. La cîinii sensibilizaţi, ca urmare a acţiunii serului, Smirnov a constatat o excitabilitate scăzută a chemoreceptorilor suprarenali faţă de adrenalină.

O metodă şi mai bună pentru studiul chemoreceptorilor organului endocrin a fost pusă la punct de către Ado şi Smirnov (2). Ei au perfuzat glanda prin artera diafragmatică inferioară, întrebuinţînd ca lichid de perfuzie soluţia Tyrode saturată cu oxigen. Ca animale de experienţă au fost întrebuinţaţi cîinii, cărora, în prealabil, li se făcuse suprarenalectomie dreaptă. S-a lucrat pe loturi de animale normale şi pe loturi sensibilizate, cercetîndu-se reacţiile reflexe care apar în organism după perfuzarea suprarenalei cu adrenalină, efedrină, benzedrină, histamină, aceticolină, cocaină, ser de cal etc. Sensibilizarea cîinilor se făcea prin injecţia subcutanată a 0,2 cm^3 ser de cal normal pe kilogram de corp. Perfuzia suprarenalei se făcea la 18—25 de zile de la sensibilizare, înregistrîndu-se în timpul ei şi după aceea tensiunea arterială în carotidă, mişcările respiratorii, volumul splinei şi al labei.

Lucrările făcute de Ado şi Smirnov (2) au demonstrat că perfuzia *in situ* a glandei suprarenale de cîine cu adrenalină determina o ridicare de lungă durată a tensiunii arteriale şi contracţia splinei, care apar şi la animalul cu nervii sinusali secţionaţi. În condiţii nefiziologice, perfuzia se însoţea de o scădere a tensiunii arteriale.

Pe baza acestor experienţe, cercetătorii sovietici mai sus menţionaţi au ajuns la concluzia, că în suprarenală ar exista chemoreceptori care provoacă reflexe hipertensive şi chemoreceptori care provoacă reflexe hipotensive. Excitabilitatea lor s-ar putea modifica în anumite stări speciale. Ei emit şi ipoteza că ar putea exista numai un singur tip de receptori şi anume hipertensivi, pe care adrenalina în concentraţie prea mare îi poate influenţa în sens opus celui fiziologic. Faptul că după perfuzie cu cocaină efectul hipertensiv al adrenalinei nu se mai produce, dovedeşte în mod clar care este calea reflexă de acţiune a hormonului medulosuprarenal. Histamina, ca şi adrenalina, au provocat reflexe hipertensive pronunţate, acetilcolina s-a dovedit hipotensivă, iar benzedrina şi efedrina puţin active. La cîinele nesensibilizat, introducerea de ser de cal nu modifică tensiunea arterială. La cîinele sensibilizat apar răspunsuri variate, hiper- sau hipotensive, sau nu apare nici un răspuns.

Alte lucrări, făcute de Smirnov (391) şi alţii, au arătat că sensibilizarea animalului cu ser de cal face să crească excitabilitatea chemoreceptorilor suprarenali faţă de acest ser, faţă de adrenalină şi de alţi diferiţi excitanţi.

Toate aceste lucrări demonstrează experimental existenţa unor chemoreceptori în suprarenală şi a unor acţiuni reflexe ale hormonilor se-

Scanned with OKEN Scanner

cretați de această glandă. Ele aduc contribuții de valoare la explicarea problemelor celor mai importante, legate de fiziologia medularei și în special a acelora referitoare la mecanismul nervos de reglare a funcționării acestui parenchim glandular.

La rîndul lor, aceste lucrări au ridicat o serie de probleme, a căror rezolvare parțială a ajutat la înțelegerea fiziologiei medulosuprarenalei.

In primul rînd, era important de precizat dacă celula cromafină secretă continuu anumite cantități de adrenalină, care ar putea fi active asupra excitabilității chemoreceptorilor suprarenali și ar întreține, prin acțiuni reflexe, un anumit tonus al centrilor nervoși.

Numeroasele dozări biologice și biochimice au arătat variații extrem de mari ale cantității de adrenalină din medulosuprarenală. Astfel s-au publicat cifre de 0,44 mg la pisică, 0,77 mg la iepure, variații de la 1,4 pînă la 2,6 mg la cîine, de la 4 pînă la 8 mg la om. Raportate la greutatea corporală s-a constatat, de exemplu, că suprarenala de cobai are de 2—3 ori mai multă adrenalină decît glanda altor specii de animale.

Ceboksarov (66) a demonstrat că la adult cele două suprarenale au o cantitate egală de hormon medulosuprarenal.

Investigații mai dinamice, cum ar fi acelea făcute de Stewart și Rogoff (406) au arătat că la animalul anesteziat, suprarenala eliberează pe kilocorp și pe minut o cantitate de 0,0002 mg adrenalină, iar în sînge hormonul ajunge la o concentrație de 1/2 000 000 000. Aceste cifre sînt însă foarte aproximative, deoarece anestezia, manevrele operatorii și mulți alți factori pot influența secreția normală, determinînd apariția unor cantități nefiziologice. Așa se și explică de ce există variații atît de mari de la autor la autor în lucrările apărute în acest domeniu în literatura de specialitate.

Pe de altă parte, nu trebuie acordată o importanță prea mare cifrelor care ar putea să indice cantitatea de adrenalină secretată în medulară în condiții bazale, întrucît aceste condiții se întîlnesc extrem de rar în cursul vieții. Reacțiile de adaptare la mediul extern, mediu care este în continuă schimbare, influențează în mod aproape continuu secreția hormonală a suprarenalei. Aceste reacții, coordonate și reglate de sistemul nervos, impun celulelor glandulare variate intensități funcționale și deci elaborări variate ale cantităților de hormoni. Există astăzi lucrări extrem de numeroase, care demonstrează că anumite modificări ale activității nervoase superioare, și în special acelea produse de emoții, furii, frică, anumite modificări ale metabolismului, cum ar fi acelea rezultate din activitatea musculară, modificările de hemodinamică din anumite teritorii vasculare, anemiile, hemoragiile, șocul, traumatismele cele mai variate, frigul, intoxicațiile și nenumărați alți factori, determină o creștere a secreției de adrenalină.

Toți acești factori acționează asupra celulelor cromafine prin intermediul mecanismului nervos al secreției hormonale și de aceea efectul lor nu se mai produce atît de evident după secționarea splanchnicilor.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetările făcute de Tournade (426) au arătat, cu ajutorul anastomozei suprareno-jugulare, că descărcarea de adrenalină în circulația generală durează atîta timp cît durează și excitația nervilor secretori. Dacă experiența se prelungește 15—20 de minute la un cîine de 15—20 kg, cantitatea de hormon eliminat din celule atinge cifre de 0,6—0,8 mg. Dacă excitația nu este prea puternică, celula glandulară nu se epuizează și nu devine insuficientă. Dacă însă excitația este prea puternică și depășește capacitatea funcțională a celulei glandulare, această celulă devine inexcitabilă. Danielopolu, care a pus în evidență acest proces la nivelul celulei cromafine, îl numește fenomen de „epuizare supraliminară" și îl apropie de acela descris de Vvedenski (465) în nerv și de Pavlov (327) la nivelul scoarței cerebrale.

După Danielopolu fenomenul de epuizare supraliminară este o stare reversibilă și specifică de inexcitabilitate. El poate fi demonstrat prin injecția unei substanțe, căreia dorim să-i urmărim acțiunea asupra secreției de adrenalină. Injecția se face în aortă, deasupra colateralelor trimise suprarenalei, înscriindu-se concomitent presiunea sanguină din carotidă. Se poate constata că, în cazurile în care această substanță produce o stimulare deosebită a secreției celulare, elementul secretor intră treptat într-o fază de egalizare, apoi de răspuns paradoxal și în sfîrșit de inexcitabilitate. În faza de egalizare, o doză mică de acetilcolină determină aceeași descărcare de adrenalină ca și o doză mult mai mare. În faza paradoxală, doza mică de acetilcolină determină o secreție mult mai abundentă decît doza mare. Savantul romîn interpretează aceste observații drept o epuizare parțială și reversibilă a celulei cromafine, care o apără împotriva unei epuizări complete și ireversibile, care ar corespunde unei alterări anatomice. Această inexcitabilitate are o durată limitată și, după un timp anumit, celula care a fost în stare de repaus își reia activitatea.

Smirnov a demonstrat că și interoceptorii suprarenali pot prezenta reacții cu caracter fazic. Cu cît mobilitatea funcțională inițială este mai mare, cu atît caracterul fazic apare mai evident. Așa se poate explica producerea de hiper- sau hipotensiune arterială după perfuzia aceleiași substanțe și în aceleași condiții experimentale. La început chemoreceptorii suprarenalei reacționează intens, producînd o creștere reflexă a tensiunii arteriale. Apoi urmează o fază de inhibiție a excitabilității, care este evidentă chiar față de excitanții adecvați. Așa se poate explica de ce perfuzia cu adrenalină, consecutivă perfuziei cu ser de cal, nu modifică de loc tensiunea arterială sau produce hipotensiune. Pe plan clinic, faza de inhibiție a excitabilității chemoreceptorilor suprarenali poate explica hipotensiunea gravă din cursul șocului anafilactic, șoc în care se produce, în mod obișnuit, o descărcare importantă de adrenalină. De sigur, nu trebuie pierdută din vedere și producerea concomitentă a unei mari cantități de acetilcolină care caracterizează șocul parafilactic, așa cum a arătat Danielopolu (85).

Toate aceste date demonstrează că nu putem judeca prea simplist procesele secretorii din medulosuprarenală și mecanismul lor nervos de reglare și coordonare. Impulsurile declanșatoare și de corijare, care

vin de la scoarţa cerebrală şi de la centrii subcorticali, pot fi modificate de centrii intermediari ai căilor adrenalino-secretorii, iar răspunsul glandular poate fi modificat după starea funcţională a celulei cromafine şi a chemoreceptorilor organului endocrin.

Pe de altă parte, secreţia de adrenalină poate modifica, prin acţiunea directă şi prin intermediul interoceptorilor glandulari, dinamica proceselor de excitaţie şi inhibiţie din scoarţa cerebrală şi centrii subcorticali.

Încă din anul 1899, Pick a demontrat că extrasele de suprarenală contractă vasele cerebrale, fapt confirmat apoi de numeroşi cercetători, care au înlocuit acest extras cu adrenalină. Ide, în 1924, face primul studiu amănunţit asupra modificărilor morfologice care apar în sistemul nervos în urma administrării prelungite de adrenalină. În 1927, Parhon, Kahane şi Mîrza (302) demonstrează că adrenalina influenţează metabolismul apei din creierul animalelor în experienţă.

Lucrările făcute de Bîkov (45) au arătat că trecerea unei cantităţi mai mari de adrenalină în circulaţia generală, aşa cum se întîmplă sub influenţa impulsurilor plecate de la centrii secretori, este urmată de o amplificare şi o prelungire a efectelor excitaţiei cerebrale. Această acţiune a hormonului medular se exercită atît asupra organelor efectoare, cît şi asupra centrilor nervoşi.

Lucrările făcute în acest domeniu de către Pribîtkova (342) şi Kuzmenko (333) arată că intensitatea reflexelor condiţionate poate fi influenţată după cantitatea de adrenalină din circulaţia generală.

Izerghina (190) a demonstrat că hormonul medular poate influenţa în mod variat tonusul şi mobilitatea proceselor de excitaţie din scoarţa cerebrală, după doza injectată animalelor de experienţă. Dozele mici, ameliorînd mobilitatea procesului de excitaţie, nu modifică intensitatea şi perioada de latenţă a legăturilor temporare, dar uşurează stingerea lor. Dozele mijlocii măresc excitabilitatea scoarţei, din care cauză perioada de latenţă a reflexelor scade, viteza reacţiei motorii creşte, iar uneori se produce dezinhibarea diferenţierilor. Dozele mari de adrenalină produc la început o creştere importantă a excitabilităţii scoarţei, urmată de apariţia unei inhibiţii supraliminare şi de dispariţia reflexelor condiţionate. Cercetătoarea sovietică mai constată că animalele de tip slab, neechilibrate, sînt mai sensibile la acţiunea adrenalinei decît cele de tip puternic, echilibrat.

Leites, Isicenko şi Ghincerman (226) provocînd hipertensiune experimentală prin excitarea cronică a secreţiei medulosuprarenalei, au observat o creştere tensională mult mai accentuată la cîinii cărora li se găsise un tip de sistem nervos neechilibrat.

Aceste lucrări demonstrează rolul important pe care îl are tipul de sistem nervos în reactivitatea organismului faţă de acţiunea aceloraşi doze de adrenalină.

Ivanov-Smolenski (189), analizînd acţiunea neurotropă a adrenalinei şi a altor substanţe cu efect similar, constată că drept

urmare a acestei acțiuni, procesele de inhibiție internă activă sînt tulburate. Cînd substanța atinge doza toxică, apar fenomene de inhibiție supraliminară. Inhibiția cuprinde treptat reflexele condiționate artificiale, reflexele condiționate naturale, reflexele necondiționate și activitatea subcorticală. Aceasta demonstrează că funcțiile care au apărut cele mai tardiv în cursul evoluției filogenetice sînt primele influențate de procesul de inhibiție. Ca și cercetătorii de mai sus, Ivanov-Smolenski constată că tipul de sistem nervos joacă un rol important în răspunsul organismului la acțiunea dozelor toxice ale unei substanțe neurotrope. La animalele cu activitate nervoasă superioară puternică și echilibrată, intoxicația are o evoluție mai ușoară, la cele de tip slab, neechilibrat, evoluția este mult mai gravă.

Sager, Gavrilescu și Mihăilescu (368) au constatat, de asemenea, că activitatea nervoasă superioară suferă modificări importante în cursul injecțiilor de substanțe presoare. Ei au studiat activitatea nervoasă superioară prin metoda reflexelor condiționate de apărare, produse în cursul hipertensiunii arteriale determinate prin injecții de substanțe presoare. Aceste modificări apar atît la animalele normale, cît și la cele cu hipertensiune arterială. Ele par a fi în strînsă legătură cu relațiile funcționale dintre centrii corticali și centrii subcorticali.

Cercetătorii romîni menționați mai sus au observat că la animalul normal adrenalina produce o scădere importantă a excitabilității receptorilor sinusului carotidian. Secundar acestui proces apare și o scădere a excitabilității scoarței cerebrale. Ea se caracterizează prin slăbirea procesului de excitație, iradierea inhibiției și stării fazice. Substanțele presoare excitînd centrii subcorticali, mai pot provoca inhibiția scoarței prin inducție negativă.

Cercetînd acțiunea centrală a adrenalinei prin metoda capului izolat, Benetato, Oprișiu, Baciu, Vasilescu și Budai (38) au constatat că această acțiune este dublă: depresoare, prin excitarea receptorilor sinocarotidieni și presoare, prin acțiunea directă asupra centrilor bulbo-encefalici. Datorită acestei acțiuni directe asupra centrilor vaso-motori, adrenalina poate produce un efect hipertensiv la animalul la care trunchiul este izolat de orice legătură umorală cu capul, fiind păstrate numai conexiunile nervoase.

In sfîrșit, ar mai fi de menționat că multiplele acțiuni pe care adrenalina le exercită în organism și care nu intră în subiectul acestei lucrări, pot fi în mare parte reproduse în lipsa hormonului medulosuprarenal, prin mijlocirea unui excitant condiționat indiferent, cu care adrenalina a acționat un anumit timp împreună.

Astfel, Cernov (71) a obținut o hipertensiune arterială de durată, limitată numai prin ambianța în care se injectau animalului substanțele presoare. Miasnikov (267) a produs la început o hipertensiune postcomoțională și a constatat apoi că ea poate fi reprodusă numai prin așezarea animalelor pe stativul pe care se produsese comoția.

Zubkov și Zilov (474) au reușit să elaboreze la cîine un reflex condiționat la adiministrarea subcutanată de adrenalină. Fedder și

Cernov (117) au ajuns, în același domeniu, la rezultate și mai demonstrative.

Levitin (citat după 45) a demonstrat că un excitant condiționat indiferent, asociat un anumit timp cu adrenalină, poate determina aceleași modificări cardiace ca și injecția de hormon. Astfel, numai vederea zilnică a camerei în care au fost făcute injecțiile cu hormonul medulosuprarenal determina o accelerare a bătăilor cordului și o supradenivelare a undei T pe electrocardiogramă. Tot prin intermediul legăturilor temporare corticale, cercetătorul sovietic a reușit să obțină apariția de aritmii de tipul extrasistolelor și al tahicardiei paroxistice. Makarîcev și Kurțin (248) au produs, după 12—20 de asocieri ale excitantului indiferent cu administrarea subcutanată de adrenalină, o hipertonie experimentală de origine corticală. Excitantul indiferent reproducea, aproape în mod fidel, întregul tablou al reacțiilor care apar în urma acțiunii adrenalinei asupra organismului. Savcenko, întrebuințînd adrenalina ca excitant absolut, a obținut o glicozurie reflex-condiționată. Bogomoleț a produs același efect, injectînd adrenalina în suprarenala rămasă în legătură cu organismul numai prin conexiunile ei nervoase. Berenstein (42) citează lucrările făcute de Kozlov, prin care se arată că la animalele în somn medicamentos, adrenalina nu mai produce glicozurie, indiferent dacă hiperglicemia se produce sau nu. El citează de asemenea lucrările lui Leites, care a constatat că excitarea scoarței cerebrale la cîini prin fenamină modifică sensibilitatea organismului la adrenalină. Olnianskaia (289) a demonstrat experimental că adrenalina ia parte la reglarea corticală a metabolismului bazal. Ea a constatat, printre altele, că nivelul acestui metabolism este influențat de legăturile nervoase ale suprarenalei. Studiind participarea suprarenalei la creșterea reflex-condiționată a metabolismului bazal, în cazul administrării adrenalinei ca excitant abolut, cercetătoarea sovietică a constatat că după 18—25 de asocieri, excitantul condiționat poate produce o creștere durabilă a metabolismului bazal. După denervarea celor două suprarenale, adrenalina provoacă aceeași creștere a metabolismului bazal ca și înaintea denervării și se păstrează posibilitatea formării reflexelor condiționate de mai sus. Legăturile temporare elaborate în aceste condiții sînt, însă, mai puțin intense și de durată mai scurtă, decît la animalele cu suprarenalele normale. După suprarenalectomie unilaterală și denervarea celeilalte glande, adrenalina continuă să mărească metabolismul bazal, fără a se mai produce creșterea reflex-condiționată a proceselor oxidative. Olnianskaia crede că este necesară integritatea legăturilor nervoase ale suprarenalei, pentru transmiterea impulsurilor care vin de la scoarță și merg spre diferitele țesuturi și organe. Această integritate este necesară în toate experiențele în care se încearcă producerea măririi reflex-condiționate a proceselor catabolice, întrebuințîndu-se adrenalina ca excitant absolut. Pfeifer, Pataky și Forbath (333) au adus de asemenea contribuții valoroase la demonstrarea faptului, că acțiunea adrenalinei asupra metabolismului se exercită prin intermediul scoarței ce-

rebrale. Hetenyi, Lichtenckert, Bedö şi Palko (169) au demonstrat că acţiunea excitatoare a adrenalinei asupra sistemului nervos central variază după doză. Dozele mici descresc profunzimea narcozei animalelor antesteziate şi măresc activitatea motorie a celor cu anestezie uşoară. Dozele fiziologice de adrenalină ar acţiona, în special, asupra sistemului extrapiramidal. In sfîrşit, în acelaşi domeniu de investigaţii mai menţionăm lucrarea lui Brusilovski, prin care se demonstrează posibilitatea formării unui reflex condiţionat la adrenalină, întrebuinţînd cuvîntul ca excitant condiţionat. Cu această metodă, cercetătorul sovietic a reuşit să obţină remisiuni spectaculare ale crizelor de astm.

Toate datele de mai sus demonstrează că scoarţa cerebrală reglează nu numai secreţia de hormoni medulosuprarenali, ci şi modul lor de acţiune în organism.

In afara nervilor excito-secretori (care fac legătura între centrii adrenalino-secretori şi celula cromafină), a elementelor paraganglionare (care elaborează adrenalina şi noradrenalina), a interoceptorilor suprarenali (care determină importante acţiuni reflexe) şi a rolului jucat de scoarţa cerebrală în reglarea modului de acţiune a hormonilor în organism, mecanismul nervos al funcţionării medulosuprarenalei mai include şi formaţiile ganglionare, care se găsesc răspîndite în parenchimul endocrin.

Descrise pentru prima dată de Holm şi Moers, în 1866, formaţiile ganglionare din suprarenală au fost studiate amănunţit de către Doghiel (101) la sfîrşitul veacului trecut; ele conţin 2—30 de celule multipolare de tipul II, descris de cercetătorul rus. Aceste formaţii ganglionare sînt situate uneori pe traiectul vaselor, alteori în afara lor. Roussy şi Mosinger (365) menţionează că celulele nervoase apar adesea în contact strîns cu elementele cromafine, ceea ce sugerează ipoteza unei cito-neurocrinii.

Stöhr (407) constată că celulele ganglionare din medulară sînt foarte variabile ca număr de la animal la animal, fiind deosebit de numeroase la cobai. La om pot fi izolate sau grupate în formaţiuni microganglionare. Denber (93) vede între corticală şi medulară neuroni incomplet dezvoltaţi, cu prelungiri rudimentare.

Celulele ganglionare din medulară au o neuroplasmă fibrilară, grăuntoasă sau omogenă, prezentînd uneori inele şi anse libere intracelulare. Terminaţiile acestor elemente sînt foarte mari, putînd atinge volumul unui nucleu. Aceste terminaţii gigante ar fi alcătuite din înfăşurarea neurofibrilelor sau dintr-o structură reticulată şi neurofibrilară, identică cu aceea a citoplasmei elementelor nervoase. Ele sînt întotdeauna exterioare corpului celular, cu care formează un fel de sinapsă. Denber (93) a observat că după denervarea suprarenalei, neuronii intraglandulari prezintă alterări histologice şi variaţii ale argintofiliei. In acelaşi timp terminaţiile lor gigante dispar, ceea ce ar demonstra că ele vin de la celulele aceluiaşi microganglion şi că sînt formate din neurofibrile, a căror origine este exterioară organului. Stöhr (407) consideră aceste aparate de recepţie ca fiind anexate căilor aferente suprarenale şi le încadrează în categoria chemoreceptorilor.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea autorilor consideră că celulele nervoase din medulosuprarenală sînt elemente simpatice multipolare care au aparatul Golgi, neurofibrilele, corpii lui Nissl etc., identici cu ai celulelor sistemului nervos central. Lennette și Scharrer (230) constată chiar că ele posedă o activitate neuricrină intensă, asemănătoare cu aceea întîlnită în nucleele hipotalamice. Merlan (261) a atras atenția asupra faptului că printre aceste elemente ar exista unele celule care prezintă prelungiri ce se ramifică în jurul vaselor, după modelul astrocitelor. Aceasta ar demonstra că în realitate o parte dintre elementele medulare considerate ca celule ganglionare simpatice, sînt elemente nevroglice.

În privința semnificației funcționale a acestor formațiuni ganglionare intraglandulare, nu avem încă date satisfăcătoare. Terminațiile descrise mai sus ar constitui poate chemoreceptorii, care joacă un rol atît de important în producerea acțiunilor reflexe ale adrenalinei și probabil și ale celorlalți hormoni suprarenali. Rolul activității lor neuricrine, care pare a fi tot atît de intensă ca și aceea din elementele nucleelor hipotalamice, nu este de loc cunoscut.

Lucrările prezentate în acest capitol, reprezentînd doar un număr extrem de redus din imensa bibliografie referitoare la hormonii medulosuprarenali, demonstrează într-un mod concludent rolul jucat de sistemul nervos în reglarea secreției și a mecanismului de acțiune a acestor hormoni. Ele mai dovedesc cît de complex este acest mecanism de reglare nervoasă și cîți factori trebuie luați în considerare, atunci cînd integrăm medulosuprarenala printre parenchimele cu secreție internă, care asigură homeostazia și capacitatea organismului de adaptare la mediul extern.

Fiziologia medulosuprarenalei nu trebuie însă izolată de aceea a corticosuprarenalei. Așa cum am arătat, organul complex neuroepitelial are posibilitatea de a funcționa ca o unitate morfo-fiziologică. Acest adevăr are cu atît mai multă valoare, cu cît adrenalina pare a constitui unul dintre intermediarii cei mai importanți pentru reglarea nervoasa a secreției hormonilor corticosuprarenalei. De aceea, alte aspecte legate de reglarea nervoasă a secreției adrenalinei vor fi prezentate în paginile următoare, în cadrul mecanismelor nervoase de reglare a secreției hormonilor corticosuprarenali.

B. MECANISMUL NERVOS DE SECREȚIE ȘI ACȚIUNE A HORMONILOR CORTICALI

Problemele legate de reglarea nervoasă a corticosuprarenalei sînt mult mai complexe și mai nelămurite decît acelea legate de reglarea nervoasă a medularei.

Aceasta se datorește, în primul rînd, structurii morfofuncționale atît de variate a diferitelor regiuni sau „zone" corticale; în al doilea rînd, insuficienței metodelor biochimice de punere în evidență a secrețiilor hormonale; în al treilea rînd, lipsei unor dovezi histologice asupra existenței unei inervații secretorii a celulelor glandulare. Toate aceste probleme vor fi discutate în rîndurile de mai jos, în cadrul încercării noastre de a contribui cît mai mult la lămurirea lor.

Scanned with OKEN Scanner

Am arătat, în capitolele precedente, că în stadiul embrionar celulele zonei periferice, permanente, a corticalei au o dispoziție plasmodială, iar în cursul stadiului fetal, o dispoziție lobulară. Grație neoformării continue de vase aferente și eferente, lobulii primari sînt tot mai mult împărțiți în lobuli secundari și terțiari, pînă cînd ajung să ia aspectul unor cilindri celulari, dispuși unul lîngă altul între capsula conjunctivă și zona centrală, tranzitorie. Acest proces este foarte evident înainte de naștere.

Începînd din luna a 7-a a vieții intrauterine, o dată cu apariția primelor semne de involuție ale zonei tranzitorii, zona periferică a corticalei este sediul unei înmulțiri celulare deosebit de active, care continuă pînă la adolescență. Grație acestei dezvoltări rapide, celulele ei avansează centripet în direcția zonei tranzitorii și ocupă treptat spațiile rămase libere prin involuția acestei zone. Drept urmare, cordoanele corticale se juxtapun, în primii ani ai copilăriei, cordoanelor medulare.

Creșterea fiind rectilinie, lobulii se subțiază, se alungesc și prin subdivizarea continuă vasculo-conjunctivă se apropie de aspectul cordoanelor atît de caracteristice ale corticalei de adult. Această transformare a lobulilor în cordoane nu trebuie privită numai ca un proces mecanic; așa cum se arată în rîndurile de mai jos, ea este influențată de numeroși factori neuro-ergonali, care reglează cantitatea de parenchim secretor din corticală.

Dispoziția cordonală a celulelor, cu subdivizarea cordoanelor în trei zone, caracterizează evoluția extrauterină a corticosuprarenalei.

Primele cordoane, cu dispoziție net rectilinie, apar în treimea medială a glandei, apoi în treimea mijlocie, în timp ce în treimea laterală (unde nu există țesut cromafin intracortical) dispoziția lobulară se păstrează pînă spre al doilea an al copilăriei.

Datorită dispoziției topografice speciale a fiecărei fețe, margine, vîrf și șanț al suprarenalei, precum și datorită pătrunderii neuro-vasculare și dezvoltării postnatale a medularei numai în treimea medială și mijlocie a organului endocrin, spațiul pe care fiecare cordon îl are la dispoziție spre a crește în lungime este foarte variabil.

În treimea laterală, unde nu există țesut cromafin, cordoanele corticale găsesc un spațiu mai mare între capsula conjunctivă și ramurile de origine ale venei centrale. Ele continuă să crească în lungime și după naștere, păstrînd direcția rectilinie primitivă.

În treimea mijlocie și medială, creșterea continuă a medularei reduce distanța care o separă de capsula conjunctivă. Ca urmare, cordoanele corticale au un spațiu mai mic spre a se dezvolta în direcția rectilinie decît în treimea laterală. De aceea, în măsura în care aceste cordoane se alungesc, ele încep să se recurbeze la cele două extremități.

Așa ne putem explica de ce arcurile zonei glomerulate și rețeaua zonei reticulate apar mai devreme în regiunea medială și mijlocie a glandei, decît în regiunea laterală, unde nu există țesut cromafin. Așa ne putem explica de ce se pot întîlni cîmpuri microscopice, avînd același stadiu de recurbare a cordoanelor, cu toate fazele intermediare, de la forma rectilinie la aceea recurbată la cele două extremități și încolăcită

Scanned with OKEN Scanner

de mai multe ori în jurul propriului său ax, așa cum se vede din iconografia lucrării noastre menționate în bibliografie (449).

Reconstrucțiile plastice, făcute de noi, a 7 cordoane corticale de la un accidentat de 19 ani au demonstrat că ele sînt formații individualizate prin teci vasculo-conjunctive și nu prezintă continuități în rețea, așa cum se poate deduce din observația secțiunilor neseriate. Lungimea cordoanelor reconstruite de noi variază între 820 și 3290 μ și fiecare prezintă o formă și o dispoziție proprie, în raport cu factorii neuro-ergonali care au acționat asupra sa, cu starea de reactivitate a celulelor sale și cu condițiile mecanice ale spațiului în care s-a dezvoltat. Toate aceste date au fost demonstrate mai pe larg de noi într-o lucrare anterioară (449). Pe baza acestor date am susținut că nu se poate atribui o autonomie morfofuncțională prea mare celor trei zone ale corticalei, deoarece factorul spațiu joacă un rol deosebit de important în determinarea formei cordonului celular.

Pe de altă parte, rolul influențelor neuro-ergonale în dezvoltarea cordoanelor corticale este deosebit de important. Așa ne putem explica de ce există variații atît de mari în structura morfofuncțională a glandei, de la specie la specie și chiar la aceeași specie, în funcție de condițiile de viață (sălbatică sau domestică), de sex, vîrstă etc. Astfel, glomerulata este excesiv de dezvoltată la ungulate, fasciculata la pisică, reticulata la cobai. La cîinele adult apare o zonă intermediară, în arcuri, între glomerulată și fasciculată, cu totul caracteristică corticosuprarenalei acestui animal. La unele cheiroptere, glomerulata lipsește în întregime. Dintre toate mamiferele, singurele monotremele nu au cele trei zone ale corticalei, ci un simplu cordon celular nerecurbat.

Tot atît de nelămurite sînt și variațiile fiziopatologice ale celor trei zone corticale. Nu știm încă, de exemplu, de ce la iepuroaica gravidă se dezvoltă foarte mult zona fasciculată, pe cînd la femeia gravidă se dezvoltă foarte mult zona reticulată; dece modificările produse de sarcină apar mai evident decît la oricare alt mamifer, în corticala de cobai, în timp ce modificările determinate de castrare apar cel mai evident în corticala de iepure; de ce castrarea determină o hipertrofie a corticalei de cobai și o atrofie a corticalei de șobolan; de ce la femelă corticala este mai mare decît la mascul, atît la mamifere, cît și la multe dintre păsări. La om, corticala predomină ca volum la bărbat pînă la pubertate, iar după pubertate corticala predomină la femee. Unii cercetători susțin că reticulata este mai dezvoltată la femee decît la mascul și prezintă o interpătrundere mai accentuată cu celulele medulare, precum și variații morfologice în raport cu ciclul estral. Tot nelămurită este și observația, care arată că în sarcină și în alte hiperplazii fiziologice, cordoanele corticale se alungesc în spațiul dintre capsulă și medulară, pe cînd în hiperplazii patologice ele au tendința de a forma micro- și macroadenoame circulare. Toate aceste date demonstrează cît de complexă este structura morfofuncțională a corticalei, cît de variate sînt răspunsurile reacționale ale cordoanelor celulare în variate stări fiziopatologice. Faptul că nu cunoaștem încă în mod satisfăcător cauzele care produc aceste modificări microscopice și nici substratul funcțional cărora ele le

corespund, constituie o piedică serioasă pentru înțelegerea reglării nervoase a secreției hormonilor corticosuprarenali. Totuși anumite date publicate în cursul ultimului deceniu în literatura de specialitate tind să aducă un început de clarificare a acestor probleme.

Am arătat în istoricul acestei monografii că Arnold, în anul 1866, a descris în corticală trei zone și anume: glomerulată, fasciculată și reticulată. Această subîmpărțire a fost acceptată de toți cercetătorii, cel puțin din punct de vedere histologic. Din punct de vedere funcțional, mulți cercetători susțin că nu ar exista o specializare secretorie a zonelor respective. Asupra acestor discuții vom reveni mai pe larg în paginile următoare.

Zona glomerulată a fost descrisă de Gottschau, în 1882, ca o regiune de neoformație celulară pentru întreg cordonul cortical. El a scris că celulele acestui cordon sînt în continuă primenire, formîndu-se în regiunea glomerulată și avansînd centripet spre cea reticulată, unde ar suferi un proces de degenerescență fiziologică. Această ipoteză a fost susținută de cercetători foarte numeroși. Hecht, în 1910, a menționat că zona de neoformație celulară se întinde pînă la nivelul capsulei conjunctive a suprarenalei. Zwemer, Wotton și Norkus au arătat că la om numeroase cordoane corticale se termină oblic la nivelul zonei glomerulate și se juxtapun cap la cap cu grupe de celule neoformate, care provin din stratul intern al capsulei conjunctive. În acest fel zona glomerulată avansează spre capsulă pătrunzînd pînă în interiorul ei. La cobai cele mai multe dintre cordoanele celulare se termină perpendicular pe capsula conjunctivă. Elementele de neoformație din stratul profund capsular și din așa-numitul „blastem subcapsular" alcătuiesc mici aglomerări celulare, dispuse paralel cu capsula. Aceste mase se contopesc în bloc cu capătul periferic al cordoanelor corticale și astfel se formează o nouă zonă glomerulată, în timp ce zona veche se integrează în fasciculată. Din această cauză, apar numeroase grupe de fibre colagene între noua zonă glomerulată și restul corticalei.

Între aceste două moduri de formare a cordoanelor corticale există numeroase tipuri intermediare, în raport cu specia, cu vîrsta. Ele diferă atît prin cantitatea de celule neoformate, cît și după structura zonei glomerulate. Astfel la șobolan, la 1—2 săptămîni de la naștere, capacitatea mitotică a stratului intern al capsulei conjunctive scade considerabil, în timp ce mitozele devin foarte numeroase în glomerulată și în fasciculata externă. Hans (161) a descris modul diferit de formare a cordoanelor corticale la specii de ungulate.

Aceste observații morfologice au fost întărite de studiile făcute pe de o parte asupra variațiilor raportului aparat Golgi/mitocondrii din celulele stratului intern capsular pe cale de transformare în celule corticale, iar pe de altă parte, asupra prezenței în aceste celule încă nediferențiate, a unor substanțe care se găsesc în cantitate egală și în parenchimul cortical (vitaminele A și C, de exemplu). Cercetările de mai sus au demonstrat intensa capacitate metabolică a celulelor de neoformație.

Numeroase investigaţii experimentale au demonstrat că, dacă se enuclează suprarenala, dar se lasă pe loc un mic fragment din regiunea capsulo-glomerulată a glandei, acest fragment este capabil să regenereze toate cele trei zone ale corticalei şi să menţină în viaţă animalul suprarenalectomizat bilateral.

În capitolul referitor la *Dispozitivele de reglare a cantităţii de parenchim secretor* am descris lucrările făcute de Gruenwald şi Konikov (154), care demonstrează că procesul de neoformare de la nivelul zonei capsulo-glomerulate variază în raport cu necesitatea organismului în parenchim secretor. În acelaşi capitol am prezentat lucrările făcute de Milcu şi Simionescu (272), care dovedesc rolul jucat de sistemul nervos în hipertrofia compensatorie a suprarenalei. Aceste lucrări au arătat că procesul de neoformaţie a zonei capsulo-glomerulate este influenţat de dinamica activităţii nervoase superioare.

Se pare că procesele reflexe joacă un rol deosebit de important în influenţarea capacităţii neoformatoare a regiunii capsulo-glomerulate. Astfel, Goormaghtigh şi Elaut (140) au demonstrat că după denervarea la cîine a crosei aortice şi a zonei sinocarotidiene apar a doua zi numeroase mitoze în zona glomerulată. Verne şi Leger (460) au practicat la 5 cîini denervarea bilaterală a sinusului carotidian şi au observat o hiperplazie considerabilă a zonei glomerulate. Copritz şi Cinti (78) constată de asemenea, după denervarea chirurgicală a sinusului carotidian la 8 cîini, că se produce o activare a blastemului subcapsular, cu înmulţirea cantităţii de lipide din zona glomerulată. Acest proces reflex de activare a neoformării cordoanelor corticale a fost propus ca terapeutică de stimulare a capacităţii funcţionale a zonei glomerulate şi a corticalei în general. Mignani şi Marconi (268), făcînd suprarenalectomie unilaterală, observă obişnuita hipertrofie compensatorie a glandei rămase în organism. Dacă însă se face şi chiuretajul medularei acestei glande, hipertrofia zonei capsulo-glomerulate şi consecutiv a întregii corticale nu mai apare. Nu se mai produce nici creşterea cantitativă a lipidelor celulei zonei glomerulate.

Rolul scoarţei cerebrale în reglarea proceselor de hipertrofie compensatorie şi de capacitate metabolică celulară a mai fost demonstrat şi prin lucrările făcute de Baiandurov (30) şi Zavadovski (475). Ei au constatat că după decerebrare se produce o atrofie a zonei glomerulate, cu degenerescenţă celulară şi cu apariţia treptată a unui proces de scleroză.

Toate aceste date demonstrează că variaţiile de parenchim secretor şi capacitatea de neoformaţie a celulelor zonei capsulo-glomerulate se găsesc sub controlul activităţii nervoase superioare. Medulara pare a fi un post intermediar important al acestor mecanisme de reglare.

În afara funcţiunii de neoformaţie celulară, de regenerare a cordoanelor corticale, zona glomerulată mai este dotată şi cu funcţiuni secretorii.

Williams (466), studiind cu ajutorul camerei transparente, sub imersie, structură morfofuncţională a zonei glomerulate, observă că ea prezintă un ciclu secretor cu mai multe studii, care se succed în interval

de aproape 3 luni. In acest interval de timp structura protoplasmei trece de mai multe ori de la forma granulară la forma compactă.

Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că hipofizectomia nu modifică volumul zonei glomerulate, în timp ce fasciculata prezintă semne nete de atrofie. Nici injecțiile de corticostimulină hipofizară nu influențează volumul glomerulatei sau structura celulelor sale. Aceste experiențe au dus la concluzia că hormonul corticostimulant hipofizar nu influențează funcționarea zonei glomerulate. Deane și Greep (91), constatînd pe 54 de șobolani tineri, masculi, că activitatea secretorie a zonei glomerulate este neschimbată după hipofizectomie, celulele acestei zone prezentînd o citologie normală, lipoizi numeroși și toate reacțiile histochimice pentru teste cetosteroidice intens pozitive — au susținut că zona glomerulată este o regiune independentă a corticalei și ca structură și ca origine și ca specializare funcțională.

Alte experiențe au demonstrat că injecțiile de acetat de dezoxicorticosteron produc o atrofie selectivă a zonei glomerulate. Se știe că acest hormon joacă un rol important în metabolismul electroliților, influențînd în special resorbția tubulară a sodiului la nivelul rinichiului, precum și excreția potasiului din organism. Din faptul că acest hormon de tip „mineralocorticoid" influențează volumul zonei glomerulate, în timp ce injecțiile de hormoni corticali de tip „glucocorticoizi" nu modifică acest volum, mulți cercetători au tras concluzia că zona glomerulată ar furniza organismului hormonii necesari metabolismului electrolitic. Decapsularea rinichilor duce la mărirea selectivă a zonei glomerulate și la semne nete de activare funcțională a celulelor sale. Aceleași rezultate pot fi obținute și după diete lipsite de sodiu sau foarte bogate în potasiu, așa cum demonstrează investigațiile făcute de Nichols (280).

Zona fasciculată este de asemenea dotată cu proprietăți de neoformație celulară și cu anumite specializări funcționale ale celulelor sale.

Numeroși cercetători, printre care Wiesel, Bernard și Bigart, da Costa, Kolmer, Kohno, Hett și alții, au susținut că proliferarea centripetă și centrifugă a cordoanelor fasciculatei formează zonele glomerulată și reticulată. Această ipoteză a fost susținută pe baza prezenței frecvente a mitozelor în elementele secretorii ale acestei zone, precum și pe baza faptului că ea apare cea dintîi în cursul evoluției ontogenetice. Experimental însă, ipoteza nu a putut fi verificată, grefele de zonă fasciculată degenerînd rapid și neputînd menține în viață animalul suprarenalectomizat bilateral. Totuși această zonă are în mod incontestabil capacitatea de a se înmulți prin mitoze. Reglarea cantității de parenchim secretor se face prin intermediul activității nervoase superioare, după cum au arătat lucrările făcute de Milcu și Simionescu (272). Și Baiandurov (30) a constatat după decerebrare o atrofie și degenerescență corticală netă, interesînd și zona fasciculată. Ea se însoțește de stază, infiltrație cu polimorfonucleare și sideroză progresivă. După 8—10 luni apar imagini de necrobioză celulară în focare, scăderea lipidelor, degenerescență fibrinoidă și hialină. Acest aspect este asemănat de cercetător cu acela întîlnit în stadiile cele mai avansate de îmbătrînire a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Parhon şi colaboratori (322) făcînd observaţii pe intervale mai scurte de la hemidecorticare şi decorticări totale, constată modificări evidente în dispoziţia şi cantitatea lipidelor din zona fasciculată.

Fülöp (126) a constatat că secţionarea tijei hipofizare, ca şi lezarea experimentală a nucleilor mediani din *tuber cinereum,* este urmată de o hipertrofie a fasciculatei, cu mărirea considerabilă de volum a nucleului celular.

Toate aceste date demonstrează că şi la nivelul zonei fasciculate există o reglare nervoasă a cantităţii de parenchim secretor. Datorită capacităţii mai reduse de neoformaţie a celulelor acestei zone, dovezile experimentale nu sînt tot atît de demonstrative ca acelea privitoare la zona glomerulată, menţionate în paginile anterioare.

Zona fasciculată are o mare capacitate secretorie. Încă din anul 1901 Guieysse a descris la nivelul ei celule speciale, pe care le-a denumit „spongiocite". Ele se caracterizează printr-o citoplasmă trabeculară, constituită din punţi protoplasmatice care se unesc în toate planurile, formînd ochiuri rotunjite, de diametre variabile, umplute cu grăsime.

Dozările biochimice şi reacţiile histochimice făcute ulterior au arătat că aceste grăsimi sînt lipoizi izotropi şi anizotropi, stabili şi labili, colesterol, eteri de colesterol, fosfatide, grăsimi neutre şi de tipul mielinei, cu predominanţa cetonelor de origine steroidică.

Zona fasciculată ar secreta cea mai mare parte din cei peste 30 de corpi chimici din grupul steroizilor, izolaţi din corticală de către Kendall, Reichstein, Winttersteín şi alţii.

Investigaţiile mai recente au demonstrat că zona fasciculată ar secreta hormonii care intervin cu predominanţă în metabolismul glucidic, aşa-numiţii „glucocorticoizi", cum ar fi corticosteronul şi cortizonul.

Această secreţie ar fi sub influenţa hormonului corticotrop hipofizar, după cum demonstrează lucrările experimentale făcute de Benett şi Stanley, Swann, Deane şi Greep, Grace şi Deane şi alţii. Aceste lucrări au arătat că, după hipofizectomie, zona fasciculată suferă o atrofie acută şi reducîndu-şi volumul la jumătate, pierde lipidele şi cetosteroizii din spongiocite, iar mitocondriile devin inactive. Sub acţiunea hormonului corticotrop hipofizar injectat experimental, întreaga zonă îşi reia aspectul normal, cu toată lipsa hipofizei. Ea se diferenţiază apoi în două regiuni distincte după dispoziţia corpilor birefringenţi şi anume o regiune externă, optic inactivă şi o regiune internă, optic activă. În zonele glomerulată şi reticulată aceste modificări nu se produc.

Hormonul corticotrop hipofizar stimulează secreţia glucocorticoizilor zonei fasciculate. La rîndul lor, aceşti hormoni inhibă elaborarea stimulinei hipofizare şi injectaţi în cantităţi mai mari produc atrofia zonei fasciculate. Experienţe demonstrative din acest punct de vedere au fost făcute cu cortizonul. Atrofia fasciculatei prin injectarea de cortizon este însoţită de o scădere cu peste 50% a cantităţii de acid ascorbic şi colesterol, conţinuţi în citoplasma celulei glandulare.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrările făcute în cursul ultimelor două decenii au demonstrat că hormonul corticostimulant hipofizar este o proteină conținînd 46,3% cărbune, 5,89% hidrogen, 16,65% azot și 2,3% sulf. Spre deosebire de celelalte stimuline hipofizare cunoscute pînă acum, el nu conține hidrați de carbon. În compoziția acestei proteine intră și numeroși acizi aminați (triptofan, tirosină, metionină, cisteină).

Corticostimulina hipofizară, cunoscută în literatura de specialitate și sub prescurtarea de ACTH, determină o retenție importantă de ClNa în organism, o excreție ridicată de K, o mărire de 8—10 ori a cantității de hormoni glucocorticoizi normal secretați (11-oxisteroizii), apropiindu-i de valori observate în sindromul lui Itenko-Cushing. Consecutiv acestei hipersecreții se produce o ridicare a glicemiei pe nemîncate, cu scăderea fosforului anorganic din ser și cu depunere abundentă de glicogen în ficat. ACTH mai influențează și metabolismul azotat, făcînd să crească acidul uric și mărește și excreția de calciu.

La om, corticostimulina hipofizară produce modificări metabolice asemănătoare celor care apar prin administrarea de 11-oxisteroizi (diabet zaharat, limfopenie, eozinopenie), prin administrarea de mineralocorticoizi (retenție de sodiu) și prin administrare de androgeni (acnee, hirsutism). La feți și nou-născuți ea stimulează eliminarea urinară a 17-cetosteroizilor.

Efectele corticostimulinei hipofizare asupra metabolismului electrolitic și proteic sînt identice cu acelea obținute prin administrarea de cortizon. ACTH-ul acționează însă mult mai rapid decît hormonul secretat de zona fasciculată.

În sfîrșit, mai menționăm că modificările obținute după injectarea de corticostimulină hipofizară și anume: creșterea glicogenului hepatic, creșterea azotului urinar, hiperglicemia și uneori glicozuria, scăderea limfocitelor și eozinofilelor circulante, hipersodemia și hipopotasemia etc. apar cu regularitate și la animalul hipofizectomizat, dar nu pot fi produse la animalul lipsit de suprarenale.

Alte aspecte legate de reglarea nervoasă a secreției corticostimulinei hipofizare vor fi prezentate în paginile următoare.

Zona reticulată a fost considerată multă vreme ca o regiune de degenerescență. Reluînd ipotezele susținute de Gottschau în 1882, da Costa în 1907 și de Mulon în 1912, mulți cercetători afirmă că la acest nivel s-ar produce o distrugere a celulelor glandulare, cu excretarea produșilor rezultați din această distrugere în lumenul vascular.

Astăzi aceste ipoteze nu mai pot fi susținute în forma în care au fost enunțate acum aproape o jumătate de secol. S-a constatat că și la nivelul zonei reticulate apar deseori mitoze celulare, că există un metabolism intens al lipidelor cu elaborare de hormoni de tipul 17-cetosteroizilor, adică de hormoni androgeni și că se produc importante variații ale cantității de parenchim secretor, în funcție de anumite stări fiziologice. Nu avem însă dovezi experimentale evidente asupra reglării nervoase a cantității de celule glandulare și asupra capacităților funcționale ale acestor celule. Repetăm că la nivelul acestei zone se produce procesul de neurocrinie celulară descris de noi și care se traduce

Scanned with OKEN Scanner

microscopic prin pătrunderea intramedulară a elementelor zonei reticulate şi degenerescenţa lor fiziologică în lumenul sinusurilor venoase ale medularei şi în contact cu trunchiurile nervoase din parenchimul cromafin.

Zona reticulată prezintă în protoplasma celulelor sale grăunţi pigmentari. Pigmentul este localizat în special în celulele care vin în contact cu elementele medularei. Filogenetic pigmentul nu este o formaţie constantă, lipsind, de exemplu, în reticulata de amfibieni, reptile, precum şi la arici, iepure, pisică şi cîine. El există însă la peşti cartilaginoşi. Între păsări apare în cantitatea cea mai mare la porumbel, iar dintre mamifere, la cobai. Pigmentul creşte în cantitate paralel cu îmbătrînirea animalului. El creşte de asemenea în stările de inaniţie, de gestaţie, după hipofizectomii, după excitaţiile splanchnicului, şi în general, după modificările din organism, care duc la o predominanţă de tonus simpatic. Această creştere nu este izolată, ci se face concomitent cu mărirea cantităţii de hemosiderină, a corpusculilor hialini, a celulelor reticulo-endoteliale de la graniţa corticomedulară şi a zonei reticulate în general. Unii cercetători nu au acordat pigmentului nici o semnificaţie funcţională deosebită, socotind că derivă din degenerescenţa fiziologică a celulelor glandulare. Alţi cercetători susţin însă că el reprezintă chiar mitocondriile celulelor zonei reticulate care se măresc, producînd în interiorul lor o substanţă albumino-grăsoasă de care se fixează un cromogen. S-a mai susţinut că formarea pigmentului este consecinţa funcţiei tiopexice a corticalei, ajungîndu-se la un complex sulfo-fero-azotat cu substrat lipidic. Fierul ar proveni din distrugerea hematiilor. Lucien, Parisot şi Richard (241) consideră că pigmentul zonei reticulate reprezintă expresia morfologică a participării acestei zone la procesele hemolitice fiziologice, care se petrec la nivelul graniţei corticomedulare. Această ipoteză a fost în parte confirmată de lucrările experimentale, care au arătat că injecţiile repetate de hemoglobină determină apariţia pigmentului feruginos în zona reticulată, la animalele care în mod normal nu au acest pigment. Maximov şi Bloom clasează pigmentul reticulatei în categoria lipocromilor, în mod asemănător celor găsite în miocard şi în celulele nervoase senescente. În sfîrşit, Grynfellt (154) susţine că pigmentul ar fi format din complexe cromo-lipidice, capabile de a fixa adrenalina. Aceste complexe apar ca nişte formaţii cu capacităţi funcţionale mixte corticomedulare. Roussy şi Mosinger (365), reluînd aceeaşi ipoteză, fac legătura dintre pigmentul reticulatei şi capacitatea celulelor din pereţii vaselor sanguine ale acestei zone de a metaboliza colesterina, pigmenţii biliari şi hormonii sexuali. Ei fac o legătură între pigmenţii lipocromi, melanici, corpusculii eozinofili şi adrenalină, această ipoteză însă nefiind susţinută de dovezi experimentale.

Cercetările mai recente atribuie zonei reticulate capacitatea de a forma hormonii din grupul 17-cetosteroizilor, mai ales la femeie, unde în mod normal, celulele acestei zone constituie singura sursă de producere a acestor hormoni. Corticostimulina hipofizară ar influenţa foarte puţin capacitatea funcţională a celulelor reticulate. Se pare însă

Scanned with OKEN Scanner

că hormonul de creştere (somatotrofina) sau o substanţă analogă lui ar potenţa în mod evident elaborarea hormonilor androgeni corticosuprarenali.

În sfîrşit, mai menţionăm că la nivelul zonei reticulate unii cercetători şi în special U o t i l a (431) au evidenţiat nişte celule palide, fucsinofile, care au tendinţa de degenerare fiziologică. Numărul celulelor fucsinofile, ca şi intensitatea reacţiei lor, este mai mare la femeie decît la bărbat, la tînăr decît la adult. Ele au fost observate adesea în adenoamele corticale care se însoţesc de virilism. Aceste observaţii, ca şi asemănarea lor morfologică cu elementele zonei tranzitorii a suprarenalei embrionare şi fetale, au dus la concluzia că aceste elemente ar fi celulele specializate în secreţia hormonilor androgeni.

Toate datele de mai sus dovedesc marea complexitate structurală şi funcţională a parenchimului corticosuprarenal.

Încercările de schematizare, de împărţire în zone bine individualizate, atît din punctul de vedere al aspectului microscopic, cît şi din punctul de vedere al specializării funcţionale, sînt contestate de foarte mulţi cercetători.

Există numeroase lucrări care demonstrează că împărţirea hormonilor, descoperiţi pînă astăzi în corticală, în trei grupe distincte: mineralocorticoizi, glucocorticoizi şi androgeni, nu trebuie înţeleasă într-un mod prea schematic. Hormonii mineralocorticoizi secretaţi de zona glomerulată intervin în mod evident în metabolismul glucidic şi protidic. Tot astfel hormonii glucocorticoizi, secretaţi de zona fasciculată, intervin activ în metabolismul apei şi al electroliţilor. În sfîrşit, hormonii androgeni, secretaţi probabil de zona reticulată, pot suplini experimental insuficienţa funcţională creată prin lipsa hormonilor mineralo- şi glucocorticoizi.

Este foarte probabil că toate celulele cordonului cortical pot secreta cele trei categorii de hormoni şi că în mod normal există anumite predominanţe funcţionale secretorii care corespund, într-o oarecare măsură, topografiei zonelor glomerulată, fasciculată şi reticulată.

Foarte mulţi dintre hormonii şi principiile active care intră în categoria mineralo-glucocorticoizilor sau androgenilor au fost găsite în extrasele glandulare, cantitatea lor variind în raport cu tehnicile utilizate. Se presupune chiar că unii dintre ei rezultă din manoperele extracţiei şi nu ar exista în glanda normală. Multă vreme nu s-a ştiut care este hormonul secretat în mod fiziologic de corticală şi care ar constitui factorul de bază, din care s-ar putea forma alţi compuşi necesari organismului în anumite stări fiziologice speciale. Astăzi mulţi biochimişti susţin că acest hormon ar fi 17-hidroxicorticosteronul, aşa-numitul „compus F". El a fost pus în evidenţă în mod constant în dializatul de sînge şi mai ales în produsul recoltat prin spălare peritoneală. Acest hormon are exact aceleaşi acţiuni fiziologice ca şi corticostimulina hipofizară.

Cum se face reglarea nervoasă a acestei secreţii atît de complexe corticosuprarenale şi care sînt dovezile cu ajutorul cărora putem demonstra acest lucru?

Scanned with OKEN Scanner

Pe baza schemei lui Danielopolu (84), despre care am mai vorbit în paginile anterioare, parenchimul corticosuprarenal este reglat prin mijlocirea căilor centrifuge eficiente, care sînt pur nervoase şi prin mijlocirea căilor centrifuge reactivante care sînt neuro-hormonale (fig. 54).

1. Căile centrifuge eficiente sau calea nervoasă de reglare a secreţiei corticalei

Această cale este în general puţin cunoscută. Fibrele corticofuge trec prin hipotalamus şi alţi centri subcorticali şi se continuă direct sau indirect prin bulb cu neuronii simpatici şi parasimpatici ai fibrelor pre- şi postganglionare. O mare parte a acestor fibre fac sinapsă la nivelul plexului solar şi în special în ganglionul semilunar.

După Doghiel (101), nervii corticali se termină în ramuri scurte în capsulă şi zona glomerulată şi în ramuri lungi de-a lungul cordoanelor fasciculatei şi reticulatei.

Topografic, aceşti nervi sînt aşezaţi în vecinătatea imediată a vaselor corticalei pe care le înfăşoară într-o reţea deasă de fibre terminale. În jurul celulelor endocrine se observă foarte puţine terminaţii nervoase, iar în protoplasma elementelor secretorii, aceste terminaţii n-au fost văzute pînă în prezent.

Astfel observaţia făcută încă în anul 1888 de către Guarnieri şi Magini, privitoare la lipsa terminaţiilor intracelulare în corticală, a fost confirmată de aproape toţi cercetătorii care au aprofundat acest domeniu de investigaţie (Doghiel, Hirt, Kolosov, Pines şi Narovciatova, Hollinshead, Swinyard, Young, Bennett, MacFarland şi Davenport, Denber şi alţii). Niculescu, Hagi-Paraschiv şi colaboratori (282) studiind inervaţia corticalei cu ajutorul coloraţiilor vitale şi postvitale cu albastru de metilen (metoda Şabadaş), constată prezenţa unor terminaţii pericelulare, în buton, în zona glomerulată şi fasciculata externă, dar nu observă terminaţii intracelulare.

Din literatura de specialitate cercetată de noi, numai Alpert (7) susţine că a reuşit să pună în evidenţă terminaţii nervoase în celulele corticalei. Ele pătrundeau pînă la nivelul nucleului elementului secretor. Observaţii asemănătoare, dar numai la nivelul unei singure celule, sînt menţionate de Riegele (352). Tot Riegele afirmă că neurofibrilele intracorticale ar călători prin sinciţiul celulelor reticulo-endoteliale, formînd un reticul terminal în protoplasma acestor celule.

Cu excepţia cercetătorilor de mai sus, în toate celelalte lucrări privitoare la inervaţia suprarenalei, se susţine că în corticală nu există terminaţii intracelulare, că acest parenchim endocrin nu ar avea o inervaţie secretorie. Aceste observaţii concordă în oarecare măsură şi cu constatările făcute încă în anul 1896 de Diamare şi Vincent asupra corpilor interrenali ai peştilor — omologii corticalei de la mamifere — la care, de asemenea, nu se văd terminaţii nervoase intracelulare.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește cantitatea destul de mare de trunchiuri nervoase care se termină în grosimea parenchimului cortical, ele sînt considerate a conține fibre postganglionare legate de inervația vasculară a glandei. Aceste fibre vin din plexul solar și în special din ganglionul semilunar și ar aparține sistemului simpatic. Sînt însă cercetători ca Baginski (29) care susțin că în corticală vin și fibre vagale, care ar participa la reglarea secreției parenchimului endocrin. Așa s-ar explica de ce vagotomia experimentală determină o creștere a cantității de fosfatide și colesterol din corticală și o hipertrofiere a celulelor glandulare.

Din această scurtă prezentare a căilor nervoase de reglare a secreției corticosuprarenalei rezultă că nu posedăm încă date satisfăcătoare, nici asupra centrilor nervoși superiori, nici asupra căilor intermediare și terminațiilor intraglandulare, și nici asupra felului cum funcționează acest mecanism de reglare. Tot acest capitol important de histofiziologie rămîne deschis unor investigații mai complete și cu tehnici superioare celor întrebuințate pînă acum.

2. Căile centrifuge reactivante sau căile neuro-umorale de reglare a secreției corticosuprarenalei

Aceste căi sînt în număr de două, după schema lui Danielopolu (84) și anume: primordială și accesorie.

Cea mai importantă pare a fi *calea reactivantă primordială* care influențează în oarecare măsură și funcționarea căii reactivante accesorii.

Fibrele care alcătuiesc această cale pleacă din scoarța cerebrală, trec prin centrii adrenalino-secretori din diencefal, prin centrii adrenalino-secretori din bulb și măduva spinării și călătoresc apoi prin splanchnici pînă la nivelul celulelor cromafine. Impulsurile care vin pe această cale produc o hipersecreție de adrenalină, iar hormonul medular transmite aceste impulsuri prin calea humorală pînă la nivelul celulelor corticale, influențînd secreția hormonilor steroidici. El poate pune în mișcare și al doilea mecanism neuro-humoral de reglare a secreției corticale, mecanismul hipotalamo-hipofizar, după cum vom demonstra în paginile următoare.

S-au făcut numeroase observații experimentale asupra acțiunii exercitată de adrenalină în reglarea capacității funcționale a corticalei.

Microscopic s-a putut observa că după injecția de adrenalină se produce o scădere importantă a cantității de lipide corticale, iar histochimic s-a demonstrat că aceste lipide conțin o mare cantitate de glucocorticoizi. Aceasta ar dovedi că adrenalina determină o creștere a elaborării și secreției hormonale, în special la nivelul zonei fasciculate.

Întrebuințînd tehnici biologice și biochimice foarte bine puse la punct, Marte Vogt (462) a reușit să demonstreze că după excitarea splanchnicului se produce în mod constant o creștere a cantității acestor hormoni în conținutul venei centrale a suprarenalei. Lucrarea ei aduce prima dovadă privitoare la rolul jucat de splanchnic în re-

Scanned with OKEN Scanner

glarea secreției corticosuprarenalei. Pe de altă parte, am arătat că în mod constant excitația splanchnicului se însoțește de o hipersecreție de adrenalină. Adrenalina, acționînd direct asupra celulelor corticale, ar produce descărcarea de hormoni steroidici, care pot fi puși în evidență în sîngele din vena centrală. Această descărcare hormonală se poate observa histochimic prin scăderea masivă a cantității de lipide din celulele corticale; scăderea producîndu-se și la animalele hipofizectomizate, demonstrează că adrenalina acționează direct și nu prin intermediul descărcărilor de corticostimulină hipofizară. Tot Vogt (463) a demonstrat că modificările metabolice care apar în urma injecției de adrenalină, și anume hiperglicemia, hipercolesterolemia și hiperascorbinemia, nu se mai produc la animalul fără suprarenale, ceea ce arată că ele nu sînt urmarea acțiunii directe a adrenalinei asupra organismului, ci a eliberării de hormoni corticali sub influența mediatorului chimic.

Prin teste histochimice, ca și prin dozări biochimice, s-a mai constatat că adrenalina determină o scădere nu numai a lipidelor corticale, ci concomitent și a acidului ascorbic conținut în celulele glandulare.

Acidul ascorbic coexistă ca o enzimă a fracțiunii amorfe a extractelor corticale, în timp ce colesterolul face parte din paraplasma celulelor glandulare.

Se consideră astăzi că o creștere a funcției secretorii a elementelor endocrine se însoțește de o scădere a colesterolului și acidului ascorbic intraglandular și de mărirea cantității lor în sîngele circulant. Hipercolesterolemia și hiperascorbinemia sînt considerate ca un test al unei hiperfuncții corticosuprarenale. S-a mai constatat că această hiperfuncție este urmată de o scădere importantă a limfocitelor și mai ales a eozinofilelor din sîngele circulant.

Investigații mai precise făcute de Thorn au demonstrat că, atît injecția de corticostimulină hipofizară, cît și injecția de adrenalină, producînd o hipersecreție de hormoni corticali, determină limfopenia și eozinopenia sîngelui circulant. Această probă cunoscută sub denumirea de „proba Thorn", este foarte mult utilizată în cercetarea capacității funcționale a corticalei. Asupra valorii ei vom reveni în paginile următoare.

Faptul că prin dozarea biochimică a lipidelor și a acidului ascorbic suprarenal, ca și prin numărarea eozinofilelor din sîngele circulant, putem cerceta capacitatea funcțională a corticalei, ne-a dat posibilitatea de a investiga mai amănunțit reglarea nervoasă a acestei secreții.

Pentru experiențele noastre am întrebuințat unul dintre factorii care produc o hipersecreție masivă de adrenalină în organism și anume fumul de tutun. Așa cum au demonstrat Tournade și Malméjac (427), inhalația de tutun de la o țigară obișnuită determină descărcarea în circulația generală a unei cantități tot atît de mari de adrenalină ca și aceea produsă de o injecție intravenoasă cu 1,5—2 miligrame de nicotină.

Aceste lucrări, făcute în colaborare cu N. Gh. Lupu şi Mihăescu (244) au demonstrat printre altele următoarele:

a) Inhalaţia de fum de tutun este urmată, atît la iepuri cît şi la cobai, de o scădere cu peste 50% a cantităţii de acid ascorbic din suprarenale. La cobai ea este destul de evidentă la o oră de la sfîrşitul inhalaţiilor, atinge valori maxime spre 24 de ore şi revine la normal după 48 de ore. La iepuri se găsesc valori scăzute ale acidului ascorbic la 30 de minute de la inhalaţie, iar după 24 de ore cantitatea de vitamină C din suprarenală revine la valorile normale. Tehnicile de histochimie au corespuns dozărilor biochimice făcute după metoda Pepkowitz.

b) Inhalaţia de fum de tutun este urmată, atît la cobai, cît şi la iepuri, de o scădere importantă a lipidelor suprarenale. La cobai această scădere evoluează paralel cu aceea a acidului ascorbic, la iepure ea este mai lentă. Lipidele au fost dozate după metoda Laszk şi Verzar.

c) Inhalaţia de fum de tutun este urmată, la 74% din totalul animalelor cu care am lucrat, de o scădere cu peste 50% a numărului de eozinofile din sîngele circulant.

d) Dacă înainte de inhalaţia cu fum de tutun se face animalelor o cocainizare a căilor aeriene, introducîndu-se picătură cu picătură, în nara fiecărui animal, o cantitate de 0,5 cm^3 soluţie 1% cocaină, se constată că răspunsul secretor al corticalei la acţiunea fumului de tutun nu se mai produce. Valorile acidului ascorbic şi ale lipidelor suprarenale sînt asemănătoare cu acelea întîlnite la martori. Aceasta demonstrează că scăderea lipidelor şi acidului ascorbic suprarenal consecutiv inhalării de fum de tutun nu era consecinţa acţiunii directe a compuşilor acestui fum asupra celulei corticale. Acţiunea directă între agentul vătămător şi celula glandulară s-a produs şi la animalele cu cocainizarea căilor aeriene, dar nu au mai apărut semnele de hipersecreţie a hormonilor corticali. Această experienţă demonstrează că există posibilitatea unei hipersecreţii reflexe a hormonilor steroidici, obţinută probabil prin intermediul unei hipersecreţii reflexe de adrenalină.

e) Dacă înainte de a face inhalaţia cu fum de tutun animalele sînt adormite cu hidrat de cloral sau uretan, spre a se produce o inhibiţie a centrilor nervoşi superiori şi în special a scoarţei cerebrale, se constată că pătrunderea în organism a compuşilor toxici din fum nu mai determină nici scăderea acidului ascorbic şi a lipidelor suprarenale şi nici scăderea eozinofilelor din sîngele circulant. Deşi la aceste animale s-a produs acţiunea directă a agentului vătămător asupra celulelor glandulare, acestea — lipsite de stimulii de adaptare care trebuiau să vină de la centrii inhibaţi prin somnul medicamentos — nu au mai răspuns printr-o hipersecreţie de hormoni steroidici.

f) La animalele la care inhalaţia de fum de tutun (excitant absolut) a fost asociată cu soneria (excitant indiferent) am reuşit numai cu ajutorul soneriei să producem o scădere cu peste 50% a numărului de eozinofile circulante şi o scădere a acidului ascorbic şi a lipidelor suprarenale, ca şi cum animalul ar fi inhalat fumul de tutun. Figurile

42 şi 43 demonstrează foarte clar acest lucru. Faptul că printr-o legătură temporară corticală am putut reproduce modificările apărute sub acţiunea excitantului absolut, dovedeşte cît se poate de convingător că descărcarea de hormoni steroidici corticosuprarenali este supusă reglării scoarţei cerebrale.

Cifrele rezultate din dozările biochimice ale acidului ascorbic şi ale lipidelor suprarenale, precum şi acelea rezultate din numărarea eozinofilelor circulante, alături de graficele comparative între animalele experimentate şi cele martore, se găsesc menţionate în lucrarea citată mai sus (244).

Această lucrare a demonstrat că fumul de tutun excită interoceptorii căilor aeriene, că excitaţia merge pe căile centripete spre scoarţa cerebrală şi centrii subcorticali şi apoi, prin intermediul impulsurilor nervoase şi neuro-humorale, se produce secreţia hormonilor corticosuprarenali adaptată nevoilor organismului. Faptul că inhalaţia fumului de tutun se însoţeşte de o descărcare masivă de adrenalină, indică probabilitatea participării active a acestui mediator chimic în procesul de reglare nervoasă a secreţiei hormonilor steroidici.

În cursul altor experienţe am utilizat praful ca excitant al interoceptorilor căilor aeriene. Inhalaţia de praf cu o concentraţie mare a particulelor determină o hipersecreţie de adrenalină, nu numai prin acţiunea aerosolilor asupra receptorilor căilor aeriene, dar şi prin anoxemie. Rezultatele acestor cercetări au corespuns cu cele de mai sus, demonstrînd că blocajul cu cocaină al interoceptorilor şi inhibiţia prin somn a centrilor nervoşi superiori scad sau anulează complet răspunsul secretor al corticalei.

In alte experienţe, făcute în colaborare cu Hagi-Paraschiv şi E. Mihăescu, am întrebuinţat frigul ca excitant provenit din mediul extern. Numeroase cercetări au demonstrat că sub acţiunea frigului se produce o hipersecreţie de adrenalină, cu o mărire generală a excitabilităţii aparatului neuro-cromafin la excitanţii lui fiziologici şi în special la acetilcolină. Întrebuinţînd aceleaşi teste pentru cercetarea secreţiei hormonilor corticali (lipidele şi acidul ascorbic din suprarenală şi numărul de eozinofile circulante), noi am demonstrat că răspunsul prompt secretor al corticosuprarenalei la acţiunea frigului nu se mai produce la animalele în somn medicamentos, ceea ce demonstrează o dată mai mult participarea centrilor nervoşi superiori la reglarea acestui răspuns secretor.

G. Sayers şi M. A. Sayers (377) au demonstrat experimental că lipsa scăderii acidului ascorbic suprarenal la animalele expuse la frig s-ar datora unei lipse de secreţie a adrenalinei. E. Ronzoni (367) a confirmat aceste observaţii, dovedind şi el că la animalele supuse acţiunii frigului în cursul unei anestezii profunde nu mai apar nici scăderea acidului ascorbic suprarenal şi nici tulburările metabolice consecutive unei hipersecreţii de glucocorticoizi. G. Heteny (168) citează lucrările făcute de Weisz şi Gláz, prin care se arată că asociind sunetul cu injecţia de adrenalină, se poate determina o scădere reflex-condiţionată a vitaminei C din Suprarenală, excitaţia acustică

determinînd aceleaşi răspunsuri secretorii ca şi hormonul medulosuprarenal. B. Rosner, N. Sterescu, L. Vaisler, E. Costiner şi D. Săndulescu (364) folosind insulina ca excitant necondiţionat şi bătăile unui metronom ca excitant condiţionat, au reuşit să producă un reflex condiţionat eozinopenic. Aceiaşi cercetători au obţinut un reflex similar la om. Ulterior, N. Sterescu şi colaboratori (405), au demonstrat că acţiunea eozinopenică a insulinei poate fi anulată în mod temporar prin elaborarea unui stereotip la ser fiziologic, ceea ce dovedeşte rolul important jucat de scoarţa cerebrală în producerea acestor modificări numerice ale eozinofilelor circulante.

In măsura în care testele întrebuinţate au o valoare reală în demonstrarea răspunsului secretor al corticalei la acţiunea diferiţilor excitanţi din mediul extern şi intern, lucrările făcute de cercetătorii mai sus-menţionaţi, precum şi modestele noastre contribuţii, dovedesc în mod convingător existenţa unei reglări nervoase a secreţiei hormonilor steroidici. Această reglare nervoasă se referă la calea reactivantă primordială, în care adrenalina joacă rolul principal ca intermediar al impulsurilor declanşatoare şi de corijare, prin care scoarţa cerebrală şi centrii subcorticali adaptează secreţia corticalei la reacţiile de adaptare, atît de variate, ale organismului.

3. Calea reactivantă accesorie

Un alt mecanism de reglare nervoasă a secreţiei corticalei este reprezentat de calea reactivantă accesorie.

Această cale pleacă de la scoarţa cerebrală, trece prin centrii hipofizo-secretori din hipotalamus şi se continuă prin tije pînă la lobul anterior al hipofizei; aceasta este componenta nervoasă a căii. De aici ea se continuă cu componenta umorală, reprezentată de secreţia stimulinelor hipofizare şi în special a corticostimulinei.

Rolul jucat de corticostimulina hipofizară în fiziologia corticalei este astăzi destul de bine cunoscut. Rolul jucat de sistemul nervos în reglarea secreţiei acestei stimuline este încă foarte mult discutat, numeroşi cercetători contestîndu-l, în lipsa unor dovezi experimentale convingătoare.

Impulsul plecat din scoarţa cerebrală, şi care va influenţa secreţia corticosuprarenalei prin intermediul hormonului corticotrop hipofizar, are de urmat numeroase căi corticofuge care se îndreaptă spre hipotalamus. Ele au fost puse în evidenţă mai ales de Roussy şi Mosinger (365) care au arătat că provin din: *a)* paleocortex şi teritoriile neocorticale vecine (lobul piriform), prin mijlocirea radiaţiilor zise olfactive bazale. După cercetătorii francezi mai sus-menţionaţi aceste teritorii ar reprezenta centrii corticali hipofizo-secretori; *b)* arhicortex, prin sistemul trigonal; *c)* izocortex, prin capsula internă (comisura lui Ganser) şi pedunculul infero-intern al talamusului. Aceste fibre pot proveni din regiunea frontală şi temporală a scoarţei cerebrale.

In afara fibrelor corticofuge, hipotalamusul mai primeşte căi aferente de la talamus, corpii striaţi, căile senzoriale etc. etc. Aceste co-

nexiuni aferente joacă un rol foarte important în reglarea reflexă a secreției hipofizare. Ele dovedesc anatomic că orice excitant din mediul extern și intern poate influența, prin intermediul hipotalamusului, capacitatea secretorie a celulelor hipofizare. Iar prezența fibrelor corticofuge demonstrează că centrii hipofizo-secretori din hipotalamus sînt sub influența impulsurilor corticale și pot fi influențați de dinamica proceselor de excitație și inhibiție din scoarță.

De la hipotalamus, calea reactivantă merge prin fasciculul de fibre hipotalamo-hipofizar. El conține un mare număr de fibre nervoase provenind din: *a)* nucleul paraventricular al hipotalamusului; *b)* nucleul infundibulului (fasciculul dintre nucleul bandeletei optice și hipofiză, descris pentru prima dată, în 1925, de cercetătorii romîni I. T. Niculescu și Răileanu); *c)* nucleul tangențial; *d)* nucleul hipotalamusului anterior și nucleii proprii ai tuberului; *e)* nucleul hipotalamo-mamilar, ovoid, nucleul intern al zonei preoptice etc.

Fasciculul hipotalamo-hipofizar suferă o încrucișare parțială în infundibul, apoi urmează o dispoziție paralelă cu axul mare al tijei pituitare. La nivelul extremității inferioare a tijei, fasciculul dă naștere la fibre tuberale și antehipofizare, apoi se răspîndește într-un reticul terminal în grosimea lobului posterior.

Pînă în anul 1935 s-a considerat că lobul anterior al hipofizei nu ar avea o inervație proprie excito-secretorie. Roussy și Mosinger au publicat în acel an o lucrare, prin care demonstrează cu ajutorul impregnațiilor după metoda Reumot și Bielschowsky-Goss-Schultze că numeroase fibre nervoase se termină în grosimea lobului anterior. Rasmusen a făcut observații asemănătoare trei ani mai tîrziu. Apoi, noi investigații ale cercetătorilor francezi au completat primele rezultate cu observații mai amănunțite. Ei au constatat că în parenchimul epitelial hipofizar pătrund atît fascicule, cît și fibre nervoase izolate. Ele au un traiect sinuos, prezentînd varicozități laterale, îngroșări cu aspecte variate, umflături voluminoase și reticule neuro-fibrilare. Aceste reticule ar constitui deseori terminația fibrei nervoase. Alteori această terminație este reprezentată de un buton situat în interiorul protoplasmei celulei glandulare sau în vecinătatea ei imediată. Lucrările făcute de Takeyama în același domeniu, au dus la rezultate asemănătoare.

Toate aceste lucrări au demonstrat că există o cale nervoasă, anatomic constituită de la scoarță și pînă la celula hipofizară care secretă hormonul corticostimulant.

Centrii hipofizo-secretori ai hipotalamusului sînt considerați ca făcînd parte din parasimpaticul cranian.

Lobul anterior al hipofizei mai primește și o inervație ortosimpatică, care este concentrată în jurul ramurilor trimise de carotidă. S-a putut demonstra experimental că excitarea ganglionului cervical superior determină modificări histologice și histochimice în celulele hipofizare, indicînd o activitate funcțională mărită. În special, transformarea elementelor bazofile în mase coloidale și degenerescența lor fiziologică ar putea fi pusă în legătură cu o hipersecreție de corticostimulină.

Scanned with OKEN Scanner

În afara fibrelor excito-secretorii, hipofiza mai are şi fibre senzoriale, iar în meningele perihipofizar se întîlnesc numeroşi corpusculi de tip Vater-Pacini. Căile hipotalamo-hipofizare sînt mixte, efectoare şi senzoriale.

Ca şi la medulosuprarenală, prezenţa chemoreceptorilor hipofizari poate indica existenţa unor căi reflexe de acţiune a hormonilor secretaţi de această glandă. Nu am întîlnit însă investigaţii mai amănunţite în acest domeniu.

S-a mai constatat că terminaţiile senzoriale, care sînt atît de numeroase în lobul nervos al glandei, vin deseori în contact cu celulele bazofile care au migrat din lobul anterior, realizînd procesul de neurocrinie celulară. Aceste celule bazofile, care par a secreta corticostimulina, suferă în mod fiziologic un proces de degenerescenţă la nivelul lobului posterior în care au migrat. Infiltraţia lor este cu atît mai mare cu cît vîrsta este mai înaintată. iar în anumite stări patologice, cum ar fi sindromul Iţenko-Cushing, ele pătrund în masă în parenchimul lobului nervos hipofizar. Nu ştim pînă în prezent dacă neurocrinia celulară hipofizară ar reprezenta o modalitate de acţiune reflexă a hormonilor secretaţi de celulele bazofile.

Faptul că în hipofiza anterioară, care secretă corticostimulina, există o inervaţie excito-secretorie, a determinat pe mulţi cercetători să încerce să demonstreze experimental rolul jucat de sistemul nervos în reglarea acestei secreţii şi — prin intermediul ei — a secreţiei corticosuprarenalei.

Astfel, de exemplu, G. W. Harris şi I. M. de Groot (163) stimulînd la iepurii neanesteziaţi regiunea posterioară a tuberului cinereum sau a corpilor mamilari, remarcă descărcarea în sînge a corticostimulinei hipofizare, cu apariţia consecutivă de limfopenie şi eozinopenie. Aceste modificări hematologice, care se produc experimental după injecţia de ACTH, nu mai sînt observate dacă excitaţia electrică se face după lezarea tuberului cinereum şi a corpilor mamilari.

Harris (162), studiind mai amănunţit acest proces de eliberare a corticostimulinei hipofizare sub influenţa stimulilor nervoşi, a constatat că acest stimul plecat din scoarţă şi centrii subcorticali ajunge pînă la nivelul eminenţei mediane. Aici terminaţiile nervoase ar elibera un mediator chimic care merge de-a lungul vaselor porte hipofizo-hipotalamice (descrise pentru prima dată în 1930 de cercetătorul romîn Popa) şi activează secreţia corticostimulinei.

N. Heinbecker (165) face observaţii asemănătoare dovedind că excitarea hipotalamusului posterior, adică a corpului mamilar sau a peretelui posterior al tuberului cinereum se însoţeşte de limfopenie prin hipersecreţie de ACTH. Secţionarea fibrelor supraoptico-hipofizare şi a porţiunii tijei pituitare, care conţine aceste fibre, nu împiedică apariţia limfopeniei după excitarea zonelor de mai sus. Dacă însă se secţionează fibrele care leagă corpul mamilar cu peretele posterior al tuberului, limfopenia nu mai apare.

Fortier (121) de asemenea conchide că investigaţiile experimentale efectuate în ultimul timp fac din tuber cinereum şi corpii mami-

lari, importanți centri excito-secretori ai corticostimulinei hipofizare. El socotește, totodată, că excitarea peretelui posterior al tuberului cinereum sau al corpului mamilar se însoțește la nivelul eminenței mediane de producerea unui mediator chimic, care prin vasele porte pătrunde direct în hipofiză și influențează secreția de ACTH. Așa se explică de ce această secreție se mai produce după secționarea anumitor regiuni din tija hipofizară.

Mediatorul chimic respectiv este încă necunoscut. Kahlson (197) crede că este probabil ca impulsurile cortico-subcorticale să elibereze histamină la nivelul eminenței mediane. El a demonstrat că această substanță prezintă o concentrație crescută la acel nivel, în anumite stări experimentale. În aplicații locale pe un fragment de hipofiză anterioară histamina produce o eliberare importantă de ACTH, urmată de limfo- și eozinopenie. Pe baza observațiilor de mai sus Kahlson consideră histamina drept mediatorul efectului corticostimulant al stimulilor neurogeni. Verificînd ipoteza de mai sus, Cl. Fortier și R. Guillemin (123) au infirmat prin numeroase dovezi experimentale posibilitatea unei mediații histaminice a eliberării de ACTH. Gr. Benetato și M. Munteanu (36) au dovedit experimental că excitarea hipotalamusului se însoțește de eliberarea de acetilcolină. Injectarea acetilcolinei în substanța nervoasă a hipotalamusului produce asupra hipofizei aceleași efecte excito-secretorii ca și excitația directă a regiunii subcorticale mai sus menționate. În lumina acestor date, cercetătorii romîni cred că la baza activității centrilor hipotalamici stă un mecanism colinergic, că în centrii hipotalamici elaborarea și transmiterea influxului nervos se fac prin intermediul acetilcolinei. În literatura de specialitate există dovezi experimentale, care arată că stimulii neurogeni sînt împiedicați să acționeze asupra hipofizei, dacă se injectează substanțe cu efect anticolinergic. Ele se referă însă la producerea ovulației și nu la eliberarea de ACTH.

Existența unui mediator chimic, prin intermediul căruia se face reglarea nervoasă a secreției corticostimulinei hipofizare, ar mai explica de ce grefele de lob anterior mai elaborează acest hormon, chiar atunci cînd sînt lipsite de orice conexiune nervoasă.

Mulți cercetători susțin că mediatorul chimic, care influențează secreția corticostimulinei hipofizare, este adrenalina produsă de medulosuprarenală. Ea ar potența elaborarea de corticostimulină fie acționînd direct asupra celulelor bazofile hipofizare, fie mărind consumul periferic al hormonilor steroidici corticosuprarenali și determinînd astfel, în mod reflex, o secreție mărită de ACTH — fie, în sfîrșit, excitînd direct centrii hipofizo-secretori din hipotalamus. Desigur că mediatorul simpatic poate acționa simultan prin mai multe căi, cu variate predominanțe determinate de factori pe care încă nu-i cunoaștem.

Incercînd să sintetizeze aceste mecanisme complexe de reglare a interrelațiilor funcționale hipofizo-corticosuprarenale, școala biologului canadian Selye și în special Cl. Fortier (121) susțin așa-numita „concepție a reglării polivalente a hipofizei". Conform acestei concepții,

Scanned with OKEN Scanner

excitanții mediului extern și intern, care acționează asupra organismului, ar produce fie numai modificări metabolice (stimuli sistemici de tipul frigului, traumatismelor), fie numai modificări ale sistemului nervos (stimuli neurotropi, de tipul imobilizării forțate, al excitațiilor puternice auditive etc.). Dacă agentul agresiv acționează numai pe cale umorală, el poate produce o secreție crescută de ACTH, indiferent de legăturile nervoase ale hipofizei. Așa s-ar explica de ce lobul anterior, grefat în camera anterioară a ochiului, poate elabora o anumită cantitate de corticostimulină, deși nu mai are nici o conexiune nervoasă. In aceste cazuri stimulii neurotropi nu mai au nici un efect secretor. Dacă agentul agresiv acționează numai pe cale nervoasă, el nu poate influența elaborarea de ACTH decît într-o hipofiză care și-a păstrat legăturile ei cu hipotalamusul.

Această schematizare, deși însușită de un mare număr de cercetători, este nefiziologică. Nu există astăzi nici o metodă experimentală prin care să se poată demonstra că un stimul din mediul exterior sau interior poate determina anumite modificări humorale, fără a acționa în același timp și asupra extero- sau interoceptorilor și a modifica, prin căile centripete, dinamica proceselor de excitație și inhibiție din scoarță și centrii subcorticali. Mai mult decît atît, toate investigațiile făcute în acest domeniu dovedesc că modificările umorale sînt secundare celor nervoase și că în mare măsură sînt o consecință a lor. Credem că însuși frigul, menționat de cercetătorii canadieni ca un stimul „sistemic" tipic, deci ca un stimul care acționează asupra organismului, inclusiv asupra hipofizei, prin intermediul căilor umorale, este cel mai tipic exemplu de factor agresiv, care modifică profund activitatea nervoasă superioară, acționînd prin intermediul exteroceptorilor cutanați. In tratatele clasice de fiziologie sînt date exemple, care dovedesc că anumite modificări metabolice produse de frig pot fi condiționate, sînt deci produse prin intermediul legăturilor temporare stabilite la nivelul scoarței cerebrale. Lucrările noastre menționate în paginile anterioare au demonstrat că testele care indică o secreție mărită de hormoni corticosuprarenali sub acțiunea frigului, nu mai sînt evidente la animalele expuse la frig în timpul somnului medicamentos, deci cu inhibiția centrilor nervoși superiori. Alți cercetători, pe care de asemenea i-am menționat, au arătat că în narcozele profunde frigul nu mai produce secreția de adrenalină obișnuită și ca urmare, nu mai apare nici scăderea acidului ascorbic în suprarenale. Aceleași obiecții pot fi aduse și pentru cel de al doilea exemplu de stimul „sistemic", reprezentat de traumatisme. In ceea ce privește așa-numiții stimuli „neurotropi", ei acționează pe cale nervoasă prin intermediul căilor senzoriale, dar pot determina secundar și modificări secretorii glandulare, care să influențeze organele terminale prin intermediul căilor umorale. O excitație sonoră puternică se însoțește de un stimul nervos adrenalino-secretor cu tot lanțul consecutiv de modificări în elaborarea hormonală și în metabolismul general.

Datele anatomo-histologice și experimentale menționate pînă acum dovedesc că orice excitant care acționează asupra extero- și interocep-

Scanned with OKEN Scanner

torilor poate influența, prin intermediul sistemului nervos, secreția corticostimulinei hipofizare și, consecutiv, elaborarea hormonilor steroidici corticosuprarenali. Intensitatea procesului secretor depinde de dinamica activității nervoase superioare, așa cum au demonstrat lucrările făcute de St. M. Milcu, D. Beloiu, R. Holban și V. Săhleanu (271). Cercetătorii romîni au constatat că excitația prin benzedrină întărește efectul eozinopenic consecutiv injecției de insulină, iar starea de somn, cu inhibiția centrilor nervoși superiori, împiedică efectul eozinopenic al aceluiași hormon. N. Sterescu și colaboratori (404) au completat aceste observații cu date experimentale, care dovedesc că acțiunea limfopenică și eozinopenică a insulinei este secundară acțiunii sale metabolice, fiind condiționată de integritatea sistemului nervos și de răspunsul secretor al medulosuprarenalei. Efectul eozinopenic nu apare după administrarea de noradrenalină, ci numai sub acțiunea adrenalinei. La rîndul ei, acțiunea adrenalinei nu este urmată de o descărcare de ACTH dacă, în prealabil, s-a făcut secționarea tijei pituitare sau dacă s-a făcut hipofizectomie, așa cum demonstrează lucrările lui E. Simmes, M. Pfeitenberger și P. Heinbecker (385). Aceiași cercetători menționează că o supraactivitate funcțională a lobului posterior hipofizar se însoțește de o secreție mărită de ACTH, urmată rapid de o scădere importantă a aceleiași secreții. Tiroidectomia, gonadectomia, hormonii tiroidieni și neurohipofizari nu par a avea efecte apreciabile asupra acțiunii eozinopenice a corticostimulinei hipofizare. În schimb, anumite substanțe care intervin în metabolismul mediatorilor chimici, excitînd sau frenînd acțiunea lor, modifică considerabil limfopenia și eozinopenia obișnuită, care apar după administrarea de ACTH. Astfel, injecția de corticostimulină asociată cu ergotamină este urmată de o creștere a eozinofilelor circulante, ca în insuficiențele corticosuprarenale profunde. Injecția de corticostimulină asociată cu dihidroergotamină nu modifică numărul eozinofilelor circulante, dar asocierea cu atropină întărește sau inversează efectul eozinopenic al corticostimulinei.

Participarea sistemului nervos la producerea reacției limfo-eozinopenice a mai fost demonstrată și de J. Bekamert (35), care a demonstrat că denervarea și denudarea sinusului carotidian produc o scădere trecătoare a numărului de eozinofile din sîngele circulant, de J. de Groot și G. Harris (153), care au arătat că excitarea electrică a tuberului cinereum și a corpilor mamilari este urmată de limfo- și eozinopenie, de Endröczi și Nagy (citați după Hetényi, care au observat că leucotomia unilaterală împiedică, apariția eozinopeniei calorice, de Oláh, Varro și colaboratori (citați după (168), care au constatat că narcoza cu evipan împiedică apariția eozinopeniei produsă prin intoxicația cu picrotoxină, de R. R. Rodriguez (355), care a remarcat că distrugerea talamusului optic, a hipotalamusului sau secționarea măduvei la nivelul dorsalei a 3-a împiedică eozinopenia consecutivă secreției nervoase a corticostimulinei hipofizare, de D. Hume (176), care a dovedit că extrasele de hipotalamus provoacă eo-

zinopenie chiar la animalele la care au fost secționate căile nervoase de secreție a ACTH-ului, precum și de numeroși alți cercetători care au confirmat și completat datele de mai sus.

În sfîrșit, mai menționăm experiențele foarte demonstrative făcute în același domeniu de cercetare de către J. Schunk și H. W. Cornelius (379). Cercetătorii germani au ținut timp de mai multe luni, cîte două ore pe zi, față în față, cîini și pisici, atițîndu-i incontinuu spre a le produce traumatisme psihice prin emoții, furii, iritabilitate etc. Sacrificînd, apoi, aceste animale, ei au constatat că în numeroase organe au apărut leziuni, care pot fi obținute experimental prin administrarea de hormoni mineralcorticoizi ca de exemplu: hipertrofia ventriculului sting, infiltrații miocardice cu elemente limfo-histiocitare, leziuni nefrotice, tumefacție tulbure a celulelor hepatice însoțită de degenerescență grasă și pierderea glicogenului, involuția țesutului timo-limfatic etc. Hipersecreția prelungită a hormonilor corticosuprarenalei a fost obținută numai prin traumatisme psihice, iar imaginile histologice din hipofiză indicau că prin aceleași traumatisme s-a produs și o suprafuncționare a elementelor care secretă corticostimulina.

Toate lucrările menționate în acest capitol demonstrează cît se poate de evident că sistemul nervos participă la reglarea secreției corticosuprarenalei, întrebuințînd corticostimulina hipofizară ca un factor intermediar al acestei reglări nervoase.

Stimulii secretori merg pe căi complexe neuro-umorale. Este încă nelămurit modul în care se înlănțuie în timp transmiterea fibrilară cu transmiterea hormonală a influxului pornit din scoarța cerebrală și din centrii subcorticali. Este probabil că un țesut atît de important pentru menținerea vieții cum e parenchimul corticosuprarenal, poate fi reglat prin numeroase mecanisme intermediare. Acest fapt rezultă și din capacitatea adrenalinei de a produce secreția de corticostimuline, fie prin acțiune reflexă asupra chemoreceptorilor intrasuprarenali, fie prin acțiune directă asupra centrilor hipofizo-secretori din hipotalamus, fie prin acțiune directă asupra celulelor hipofizare, fie, în sfîrșit, prin stimularea reflexă a elaborării de ACTH, ca urmare a consumului periferic mărit al hormonilor corticosuprarenali, consum produs prin acțiunea catabolică a mediatorului simpatic. Cercetătorii care nu au luat în considerare toate aceste căi complexe, toate aceste mecanisme intermediare atît de variate, nu au putut să dea o interpretare fiziologică rezultatelor investigațiilor lor experimentale și au făcut serioase erori științifice.

Faptul că adrenalina joacă un rol atît de important în reglarea nervoasă a corticosuprarenalei ne ajută să înțelegem de ce s-a format organul endocrin neuro-epitelial prin juxtapunerea și interpătrunderea a două parenchimuri deosebite din punctul de vedere al originii embriologice și al secreției hormonale. În lumina datelor de mai sus înțelegem mai bine și importanța dispozitivelor de reglare nervoasă pe care le-am descris în capitolele anterioare și care demonstrau posibilitatea trecerii sîngelui încărcat cu hormonii secretați din vasele medularei în vasele corticalei și invers. Existența barajului vascular in-

Scanned with OKEN Scanner

tercortico-medular constituie o indicație morfologică a faptului că nu orice secreție mărită a adrenalinei este însoțită în mod obligator de trecerea acestui hormon în circulația corticalei și, consecutiv, de stimularea directă a celulelor acestui parenchim glandular, ceea ce ar constitui forma cea mai simplă de reglare a secreției corticalei prin intermediul acestui mediator chimic. Existența dispozitivelor propulsoare ale venei centrale și ale colectoarelor ei principale constituie o indicație morfologică a faptului că sîngele care conține adrenalină poate fi împiedicat de a pătrunde prea repede în circulația generală, fiind obligat, în drum spre venele capsulare, să străbată spațiile intercelulare ale corticalei. În felul acesta hormonul medularei își poate exercita acțiunea sa stimulatoare, ori de cîte ori presiunea crescută din lumenul colectorului central constituie o cauză de derivare a circulației de întoarcere spre vasele eferente periferice.

Nu știm încă în ce măsură aceste interacțiuni hormonale intraglandulare pot influența intensitatea proceselor de neurocrinie celulară și coloidă, după cum nu știm încă dacă adrenalina, pătrunsă prin intermediul venelor capsulare în parenchimul țesutului adipos periglandular, exercită sau nu acțiunea sa de mobilizare a grăsimilor, spre a crea posibilitatea ca — prin intermediul vaselor porte adiposo-corticale — să ajungă în suprarenală o cantitate cît mai mare de grăsimi, pe socoteala cărora să se elaboreze hormonii steroidici. Toate aceste necunoscute constituie subiecte de investigații viitoare, care pot aduce unele lămuriri de valoare pentru înțelegerea fiziopatologiei organului endocrin.

Reglarea nervoasă a secreției medularei constituie, alături de reglarea nervoasă a hipofizei, mecanismele de bază prin mijlocirea cărora sistemul nervos controlează secreția hormonilor corticosuprarenali.

Acest adevăr demonstrează că subîmpărțirea făcută de noi în mecanismul nervos de secreție a hormonilor medulari și mecanismul nervos de secreție a hormonilor corticali nu are decît un scop didactic, necorespunzînd condițiilor fiziologice normale. Suprarenala are un singur mecanism de reglare nervoasă care este medulocortical. Adrenalina constituie factorul intermediar principal al acestei reglări nervoase. Ea continuă transmisia fibrilară a influxului nervos, fie excitînd direct secreția hormonilor corticali, fie stimulînd această secreție prin excitarea complexului hipofizo-hipotalamic și, consecutiv, prin eliberarea de corticostimulină.

Așa ne putem explica de ce O. Sager și colaboratori (369) au reușit la animalele fără hipofiză să producă prin șoc eozinopenie, limfopenie și alte semne care indică o eliminare importantă de hormoni corticosuprarenali în circulația generală. Șocul produs de cele mai variate cauze se însoțește de o supraexcitare a receptorilor nervoși, urmată de apariția unei inhibiții parabiotice în centrii nervoși superiori. Stările de excitație puternică a scoarței cerebrale duc la descărcări importante de adrenalină care, fără să mai acționeze asupra sistemului hipofizar, poate produce o stimulare directă a secreției gluco- și mi-

neralcorticoizilor. Tot astfel se explică cum a obținut H. Gershberg (144) prin excitația sciaticului o hipersecreție reflexă de adrenalină și consecutiv, o stimulare a elaborării hormonilor corticosuprarenali. După distrugerea țesutului cromafin intrasuprarenal, celulele corticale nu au mai produs o cantitate mărită de hormoni la același excitant reflex, deși animalele în experiență aveau hipofiza intactă. Așa devine explicabilă observația a numeroși cercetători, menționați în paginile anterioare, referitoare la suprimarea hipersecreției de hormoni corticali după secționarea splanchnicilor, deși microscopic nu s-a putut demonstra că acest nerv trimite fibre excito-secretorii spre parenchimul corticosuprarenal. În acest fel devine explicabilă și observația conform căreia, după secționarea splanchnicilor se produce nu numai o atrofie a celulelor medularei, ci și o atrofie și o scleroză a corticalei. Medulara lipsită de nervul excito-secretor nu mai este capabilă să răspundă la stimulii direcți sau reflecși prin descărcări importante de adrenalină. Ea continuă să producă ceea ce unii autori numesc o „secreție paralitică", care nu poate satisface nevoile urgente ale organismului. Celula cromafină este însă capabilă de un răspuns secretor mai activ dacă este stimulată direct sau prin substanțe injectate în circulația generală. Aceste modificări de reactivitate influențează și capacitatea funcțională a celulelor corticale și demonstrează cît de importante sînt căile de reglare a secreției de adrenalină pentru întreaga activitate a suprarenalei.

Hormonii secretați de corticosuprarenală sub influența impulsurilor nervoase acționează asupra tuturor organelor și țesuturilor. Așa cum am mai menționat, hormonii mineralcorticoizi (care au C_{11} liber și sînt secretați probabil de zona glomerulată) influențează în special metabolismul lichidelor și al electroliților, provocînd reținerea în organism a ionului Na și pierderea ionului K. Experimental acești hormoni produc noduli miocardici, periarterită nodoasă, nefroscleroză și în general potențează procesele de depunere a substanței fundamentale conjunctive și proliferarea fibroblastică. Dozele necesare pentru apariția acestor leziuni conțin cantități de mineralcorticoizi, care nu au fost puse niciodată în evidență în organismul normal sau patologic. Există și astăzi discuții privitoare la acest subiect, unii autori mergînd pînă la negarea completă a faptului că dezoxicorticosteronul și dezoxicortizonul ar reprezenta produșii normali de secreție ai corticosuprarenalei.

Hormonii glucocorticoizi (care au la C_{11} o funcție alcool sau cetonă) influențează în special metabolismul glucidelor, provocînd o creștere a glicemiei și a cantității de glicogen hepatic. Ei intervin însă, într-o oarecare măsură, și în metabolismul apei și al electroliților. Se crede că sînt secretați de zona fasciculată, sub influența corticostimulinei hipofizare. Dintre produșii glucocorticoizi, pe lîngă cortizon mai face parte și 17-hidroxicorticosteronul sau „compusul F", care este considerat ca hormonul secretat în mod constant în condiții fiziologice sub acțiunea ACTH-ului. Acțiunea hormonilor glucocorticoizi este asemănătoare sau chiar identică cu aceea a corticostimulinei hipofizare.

Scanned with OKEN Scanner

In afara proprietăților mai sus-menționate ei intervin în mod activ în procesele de neoformație tisulară, scăzînd permeabilitatea capilară, inhibînd diapedeza, reducînd exsudatele și reacțiile inflamatorii, avînd o acțiune netă antihialuronidazică. Toate aceste proprietăți nu sînt modificate dacă țesutul asupra căruia acționează este denervat. Acțiunea antisclerogenă a glucocorticoizilor se datorește inhibării metabolismului intracelular al mucoproteinelor și în special inhibării sintezei condroitinsulfatului, acțiunii protective asupra acidului ascorbic tisular și prevenirii acumulării de histamină în țesuturi. Sub influența lor fibroblaștii nu se mai dezvoltă, pierzîndu-și capacitatea de diferențiere și de formare a fibrelor conjunctive, de elaborare intracelulară a glucoproteinelor și de excreție intercelulară a mucopolizaharidelor. În sfîrșit tot sub influența lor se produce o atrofie importantă a țesutului limfatic, cu distrugere masivă a limfocitelor încărcate cu globulinele necesare proceselor imunologice, precum și o scădere importantă a eozinofilelo din sîngele circulant prin influențarea proceselor de citodiabeză. Toate aceste modificări demonstrează cît de variat poate regla sistemul nervos homeostazia prin intermediul acestor hormoni.

Dar în afara acțiunii lor periferice, hormonii corticosuprarenali acționează și direct asupra sistemului nervos. Nu știm încă dacă există și acțiuni reflexe prin intermediul chemoreceptorilor glandulari, așa cum am arătat că se produc sub influența adrenalinei. Acțiunile directe au fost însă dovedite de mulți cercetători.

Astfel, C. I. Parhon și I. Kaplan-Banu (317) au demonstrat că sub influența injecțiilor de dezoxicorticosteron se produce o reținere a apei în creier, o creștere a cantităților de calciu și o scădere a cantităților de fosfor și potasiu din același organ. Cortizonul în doze mai mari determină apariția unor leziuni importante de cromatoliză în nucleii paraventriculari hipotalamici și în tot talamusul în general. Dezoxicorticosteronul, tot în doze mai mari, determină hialinizarea vaselor cerebrale, trombuși, hemoragii și necroze, panarterite difuze, proliferări gliale, infiltrate inflamatorii în spațiile perivasculare și meningeale etc. Repetăm însă că în organism nu se produc aceste cantități mărite de hormoni sau în orice caz cu tehnicile de pînă acum, ele nu au putut fi puse în evidență. În doze și mai mari acetatul de dezoxicorticosteron produce paralizii musculare, cu mișcări coreiforme. S-a descris și o stare de catalepsie experimentală la animalele tratate cu acest hormon. În injecții intravenoase sau intraperitoneale, acetatul de dezoxicorticosteron are și efecte anestezice producînd o excitație puternică și trecătoare a centrilor nervoși superiori, urmată de o inhibiție atît de profundă, încît permite să se opereze animalul în condiții tot atît de bune ca și după anestezicele obișnuite.

În ceea ce privește corticostimulina hipofizară, efectele ei asupra sistemului nervos sînt asemănătoare cu acelea ale cortizonului și în oarecare măsură opuse dezoxicorticosteronului. Mai mult decît atît, s-a demonstrat experimental că administrarea de ACTH poate avea un caracter preventiv asupra leziunilor produse de hormonul mineralocorticoid.

Scanned with OKEN Scanner

C. Torda şi H. G. Wolff (424), cercetînd modificările electroencefalografice după injecţia de corticostimulină, au constatat o creştere a activităţii electrice a creierului. Acest efect se produce atît pe animalele normale, cît şi pe acelea hipofizectomizate sau suprarenalectomizate, ceea ce demonstrează că este vorba de o interacţiune directă şi nu mediată de alţi hormoni sau de chemoreceptorii glandulari. S-a mai constatat la animalele hipofizectomizate şi sacrificate apoi la 2 săptămîni de la operaţie, o scădere importantă, de peste 56%, a cantităţii de acetilcolină din creier. Tratamentul cu ACTH readuce mediatorul parasimpatic la valori normale, cu toată lipsa hipofizei. Injecţiile de corticostimulină mai produc o scădere a activităţii tromboplastice a creierului şi activează capacitatea celulei nervoase de a îngloba fosfor radioactiv.

P. Chauchard (72) studiind efectele hormonilor corticosuprarenali asupra cronaxiei, a constatat că dezoxicorticosteronul în doze mici produce o scădere a cronaxiei, ceea ce ar indica o stare de excitaţie a centrilor encefalo-medulari. În doze mari se produce o stare depresivă cu creşterea cronaxiei, care anunţă apariţia efectului narcotic. Cu doze mijlocii, răspunsul este diferit; de obicei se produce mai întîi o excitaţie urmată de inhibiţie. Injecţiile cronice, zilnice, duc la o scădere permanentă a cronaxiilor. Cortizonul, ca şi extractele totale corticosuprarenale, determină o creştere a cronaxiei, care dispare sub anestezie. Acelaşi rezultat se obţine şi cu corticostimulina hipofizară. Toate aceste aspecte s-au referit la cronaxia motorie periferică şi centrală a fibrelor neuro-somatice. Pe fibrele simpatice pre- şi postganglionare, toţi hormonii corticosuprarenali produc o scădere a cronaxiei, ceea ce constituie un semn de excitaţe. Cercetătorul francez conchide că nu există vreo legătură între structura chimică a hormonului şi acţiunea sa asupra cronaxiei, ceea ce contează în primul rînd fiind doza. La aceleaşi doze însă, se poate vorbi de un antagonism cronaxic între mineralo- şi glucocorticoizi. El mai demonstrează că există antagonism cronaxic şi între dezoxicorticosteron, acetilcolină şi histamină.

Importanţa acţiunii hormonilor corticosuprarenali asupra creierului a mai fost demonstrată şi prin modificările care apar în dinamica activităţii nervoase superioare ca urmare a suprarenalectomiilor. Astfel D. M. Gzgzian (157), (158), de la Institutul de fiziologie evolutivă al Academiei de ştiinţe medicale din U.R.S.S., a observat că după extirparea parţială a suprarenalelor se produc modificări radicale în dinamica proceselor de excitaţie şi inhibiţie din scoarţa cerebrală a ciinilor în experienţă. Aceste modificări sînt în funcţie de tipul de sistem nervos al animalului. Printre altele el menţionează dispariţia reflexelor condiţionate şi creşterea intensităţii reflexelor necondiţionate, creşterea sensibilităţii scoarţei la acţiunea excitantă a cafeinei etc. Cercetătorul sovietic conchide din aceste investigaţii că hormonii corticosuprarenali ar avea un rol important în echilibrarea metabolismului celulei nervoase. P. Desclaux şi M. Martinet (98) au constatat că după suprarenalectomie se produce o scădere a cantităţii de acizi ribonucleici din celulele sistemului nervos. Urechia şi Mihalescu (citaţi după 365) făcînd suprarenalectomii la cîini, demonstrează că în urma lipsei glan-

Scanned with OKEN Scanner

delor extirpate apar leziuni importante în *tuber cinereum*. In nucleul supraoptic şi în cel paraventricular apar procese avansate de degenerescenţă celulară.

In sfîrşit, mai menţionăm că în afara acţiunilor specifice exercitate de hormonii corticosuprarenali în organism, ei ar mai putea acţiona şi nespecific, producînd şi în acest caz anumite modificări ale activităţii nervoase superioare. Acest lucru a fost demonstrat de G. N. Zilov şi G. M. Kullanda (471), care după elaborarea şi fixarea stereotipului la cîine, au constatat că administrarea subcutanată a 5 g de emulsie de ţesut suprarenal, conservat după metoda Filatov, tulbură activitatea normală reflex-condiţionată, determinînd, printre altele, creşterea perioadelor de latenţă şi scăderea intensităţii reflexelor condiţionate. Cercetătorii sovietici mai sus-menţionaţi cred că aceste modificări se datoresc apariţiei unei inhibiţii difuze în scoarţa cerebrală a ciinilor, inhibiţie care apare ca reacţie de adaptare la acţiunea toxică a emulsiei administrate. In aceste cazuri, ţesutul suprarenal nu mai acţionează asupra sistemului nervos central prin hormonii săi atît de variaţi ca structură chimică, ci ca un factor de excitaţie nespecifică, care producînd excitaţii slabe şi continue asupra scoarţei, determină apariţia unei inhibiţii de protecţie. Aceleaşi rezultate pot fi obţinute şi prin alte extracte glandulare proaspete sau conservate, prin injecţia de apă distilată, prin argilă şi prin oricare altă substanţă, care introdusă subcutanat trimite excitaţii slabe către centrii nervoşi superiori.

Nu ştim încă dacă asemenea procese se produc şi în suprarenala normală, prin intermediul chemoreceptorilor acestei glande. Procesul de neurocrinie celulară, cu distrugerea elementelor secretorii în plin parenchim cromafin bogat în corpusculi senzitivi, ar putea fi socotit capabil de a da naştere unor astfel de excitaţii, dar nu avem dovezi care să susţină această ipoteză. In orice caz, problema acţiunii nespecifice alături de aceea specifică trebuie luată în considerare atunci cînd se cercetează interrelaţiile dintre sistemul nervos şi suprarenală.

Pe de altă parte, D. Danielopolu (86), (88) a demonstrat că orice substanţă introdusă în organism, pe lîngă acţiunea sa proprie sau specifică, exercită în mod obligator şi o acţiune nespecifică, influenţînd acţiunea factorilor naturali (mediatori chimici, hormoni, vitamine, fermenţi etc.) asupra sistemului nervos şi a celorlalte ţesuturi şi organe.

Problema este cu atît mai complexă, cu cît sistemul nervos nu intervine numai în procesele secretorii şi în mecanismele reflexe de acţiune ale hormonilor, ci continuă să influenţeze metabolismul lor în organism, după cum au arătat experienţele făcute de M. A. Utevski şi M. I. Hutom (432), privitoare la influenţa sistemului nervos central asupra fixării şi reducerii adrenalinei la nivelul peretelui vascular.

Toate problemele ridicate în capitolul de faţă dovedesc cîte nelămuriri mai persistă şi cîte cîmpuri de investigaţie aşteaptă să fie adîncite spre a se putea ajunge la o înţelegere mai completă a interrelaţiilor dintre sistemul nervos şi corticosuprarenală.

Scanned with OKEN Scanner

Lucrările noastre experimentale au demonstrat că excitația interoceptorilor căilor aeriene produce reflex o secreție mărită de hormoni corticosuprarenali și că sub influența aceluiași factor agresiv răspunsul secretor glandular nu mai apare, dacă se face blocajul cu cocaină al interoceptorilor, dacă se întrerup căile centripete ale reflexului sau dacă se inhibă prin somn centrii nervoși superiori. Numeroase alte investigații clinice și experimentale menționate în paginile anterioare dovedesc, de asemenea, existența unei reglări nervoase a secreției corticosuprarenalei și demonstrează că această reglare se face prin intermediul unor căi complexe nervoase și neuro-umorale, strîns legate de complexitatea structurală a glandei, descrisă de noi în capitolul anterior.

Contribuțiile aduse în acest domeniu de lucrările efectuate în Institutele de endocrinologie, fiziologie, neurologie și terapeutică ale Secției de științe medicale a Academiei R.P.R. — și care au fost citate împreună cu lucrările noastre, constituie tot atîtea argumente împotriva orientării unilaterale în fiziologia corticosuprarenalei, legată numai de interrelațiile cu hipofiza.

Scanned with OKEN Scanner

V. ROLUL SISTEMULUI NERVOS ÎN PATOLOGIA GLANDEI SUPRARENALE

A. DATE ANATOMO-CLINICE

Problema interrelațiilor dintre afecțiunile sistemului nervos și cele ale glandei suprarenale constituie de mai bine de un veac o preocupare importantă a numeroși oameni de știință.

Plecîndu-se de la ipoteza lui Addison (1) privitoare la existența unor tulburări nervoase în bolile glandei suprarenale, mulți cercetători au descris cu amănunțime aceste tulburări, care se găsesc menționate în literatura de specialitate sub denumirea de „encefalopatii addisoniene" „forma cerebrală a bolii lui Addison", „neuroze addisoniene" etc. Mai mult decît atît, s-au descris și forme de insuficiențe suprarenale care nu aveau nici o manifestare lezională la nivelul parenchimului endocrin, cum este cazul publicat de Laignel-Lavastine și Porak (220) în 1918.

In literatura medicală a ultimelor decenii au apărut tot mai frecvent discuții privitoare la așa-numitele „retracții corticale". Ele sînt considerate ca un anumit aspect al bolii lui Addison, apar mai frecvent la femeie decît la bărbat, sînt mai grave între vîrsta de 35 și 40 de ani și se caracterizează clinic printr-o insuficiență secretorie progresivă a hormonilor corticosuprarenali, iar anatomo-patologic prin atrofia masivă a corticalei cu aspect normal al parenchimului medular. Observațiile făcute în acest domeniu de către Smell, Crooke și Russel, Susmann, Duffin, Friedmann, Thorn, Gutman și alții arată că din totalul cazurilor diagnosticate clinic drept boala lui Addison, 25—60% prezintă necropsic o atrofie importantă a corticalei, o retracție a glandei.

La examenul microscopic se constată o degenerescență celulară masivă, alternînd cu insule de regenerare. Degenerescența cuprinde toate cele trei zone corticale, fiind mai accentuată la nivelul reticulatei. Insulele de parenchim glandular care nu au intrat în degenerescență sînt infiltrate cu elemente rotunde, de tip limfocitar. Nu se văd leziuni de scleroză nici în jurul celulelor glandulare, nici în pereții vasculari.

Scanned with OKEN Scanner

S-au emis numeroase ipoteze asupra etiopatogeniei acestei afecțiuni.

Unii cercetători susțin originea vasculară a leziunilor degenerative și necrotice. Ei au demonstrat că prin ischemie experimentală se pot obține aspecte asemănătoare de distrugere a parenchimului glandular. Ar fi deci posibil ca tulburările controlului nervos al motricității vasculare a suprarenalei să determine apariția unor spasme prelungite care să tulbure profund nutriția celulelor glandulare și să determine necroza lor.

Alți cercetători au socotit leziunile de retracție corticală ca fiind produse de variați factori toxici și infecțioși. Experimental nu s-a putut demonstra acest lucru decît pentru un număr foarte redus de agenți vătămători, iar reacțiile individuale, atît de diferite față de același agent patogen, nu au fost explicate prin această ipoteză.

In sfîrșit alți cercetători au susținut origina endocrină a retracției corticale, socotind degenerescența și necroza ca rezultat al unei suprasolicitări funcționale a corticalei, consecutivă unei hipersecreții de ACTH. Experimental s-a putut demonstra că după administrarea de corticostimulină se produce la început o activare funcțională a suprarenalei, cu hiperplazia fasciculatei și scăderea lipoizilor și acidului ascorbic celular. Treptat însă, celula glandulară solicitată continuu ajunge la o epuizare funcțională și mai apoi la leziuni degenerative și necrotice care duc la atrofia corticalei și la aspectul de „retracție" glandulară. Protcor și Rawson (362) au publicat cazul unui negru care suferind de lupus eritematos diseminat a fost mai întîi tratat cu cortizon (care în mod obișnuit produce o atrofie a fasciculatei) și apoi în continuare, cu ACTH (care în mod obișnuit produce o hipertrofie a fasciculatei). In total s-au administrat 2,5 g cortizon și 0,75 g ACTH. La 10 zile de la sfîrșitul tratamentului bolnavul moare cu semne acute de insuficiență glandulară. Examenul microscopic al suprarenalelor arată o distrugere masivă a parenchimului cortical, cu o necroză celulară foarte avansată. Cercetătorii de mai sus cred că bolnavul nu a sucombat ca urmare a lupusului eritematos, întrucît această afecțiune nu ajunsese într-un stadiu mai grav de evoluție. Ei socotesc că la început cortizonul a produs o atrofie a corticalei cu inhibiția funcțională a celulelor glandulare. Administrarea imediată de corticostimulină a produs o activare a acestor celule, care nu au mai putut răspunde acțiunii acestui hormon, au intrat într-o fază de epuizare totală și au ajuns la degenerescență masivă cu necroză, iar clinic la aspectul de insuficiență glandulară acută. Cercetătorii mai sus menționați au demonstrat experimental că administrarea succesivă de cortizon și corticostimulină poate, în anumite condiții, să realizeze tabloul anatomo-patologic întîlnit la cazul clinic.

In lumina datelor prezentate în capitolul anterior privitor la reglarea nervoasă a secreției acestor hormoni, putem considera că variațiile mai importante ale dinamicii activității nervoase superioare constituie factori importanți în determinarea cantităților de glucocorticoizi și de ACTH, secretați de celulele glandulare. Datele experimentale care există în acest domeniu în literatura de specialitate permit astăzi să se susțină rolul jucat de sistemul nervos în producerea modificărilor funcționale și

morfologice care caracterizează tabloul așa-numitei „retracții corticale". Desigur că acest rol nu apare decît în cazurile în care există dereglări importante ale raporturilor corticosubcorticale, dereglări care nu mai permit reacții normale de adaptare ale organismului și implicit ale secreției hormonilor hipofizari și corticosuprarenali.

In afara rolului jucat de tulburările de reglare și coordonare nervoasă în formele de boala lui Addison prin rectracție corticală, se susține astăzi din ce în ce mai mult rolul jucat de tulburările de reglare și coordonare nervoasă în forme fruste ale insuficenței corticale, care nu au tendința de a evolua spre un sfîrșit letal.

Intr-un articol recent asupra acestui subiect, B. Mathieu de Fossey și Delatour (256) afirma că, așa cum există amenoree prin tulburări psihice, există și insuficiențe secretorii corticosuprarenale de aceeași origine. Ei atrag atenția asupra ușurinței cu care se pune bolnavilor diagnosticul de „psihastenie" și nu se dă nici un interes cercetării mai amănunțite a acestor cazuri, care de multe ori au drept cauză insuficiența funcțională a corticalei. Cercetătorii francezi prezintă 11 observații clinice demonstrative, care dovedesc caracterul tranzitoriu al acestor tulburări și existența unor probe de laborator care sînt la limita dintre fiziologic și patologic.

Tulburările activității nervoase superioare pot influența capacitatea secretorie a corticalei nu numai în sensul inhibării ei, ci și în sensul stimulării.

In anul 1937, Kraus (215) a publicat un caz cu diagnosticul de hipertensiune craniană care prezenta o hiperplazie importantă, atît a lobului anterior al hipofiziei, cît și a corticosuprarenalei. După datele existente în literatură, se pare că mărirea tensiunii în cavitatea craniană se însoțește în peste 80% din cazuri de creșterea volumetrică a glandelor endocrine mai sus menționate. Mai recent, Heinbecker (165) a descris două cazuri de hiperplazie și hiperfuncție corticală, avînd drept cauză o hidrocefalie internă, însoțită de îngustarea planșeului ventriculului al III-lea și atrofia celulelor din nucleii paraventriculari. Intr-unul din cazuri intervenția chirurgicală asupra meningeomului care producea hipertensiunea a fost urmată de dispariția semnelor care indicau o hipersecreție a hormonilor hipofizari și corticosuprarenali.

Klotz și Avril (210) descriu recent 4 cazuri de hipercorticism de origine diencefalică, prezentînd semne disociate de obezitate tronculară, poliglobulie, vergeturi, creșterea eliminării 17-cetosteroizilor în urină, virilism etc. Cercetătorii francezi discutînd observațiile lor clinice, se întreabă dacă un mare număr de cazuri cu hiperplazie corticală legată de o hiperfuncție hipofizară nu ar fi produse de tulburări ale activității nervoase superioare. Ar fi vorba de așa-numitele „hipercorticisme reacționale", care apar în variate circumstanțe fiziopatologice și care au în mod obișnuit o simptomatologie incompletă în raport cu sindroamele tipice de hiperfuncție corticosuprarenală, cum ar fi sindromul Itenko-Cushing. De aceea unii cercetători le numesc „para-Cushing". Astfel de hipercorticisme reacționale, consecință a unor tulburări în funcționarea sistemului nervos central, se întîlnesc în șocuri și traume

psihice, la pubertate, după sarcină, în intoxicații, în boli infecțioase și mai ales în tuberculoză. In concluzia investigațiilor lor, Klotz și Avril afirmă că nu trebuie să ne limităm a căuta tulburările nervoase numai la nivelul hipotalamusului, deoarece el este strîns legat anatomic și subordonat funcțional unei formații superioare de reglare și coordonare nervoasă, scoarța cerebrală. De aceea tulburările de reglare corticală trebuie să joace un rol important în determinarea a ceea ce se numește, în general, „hipercorticism de origine hipotalamică".

Desigur că între aceste două forme de insuficiență și hiperfuncție corticală consecutivă unor tulburări de reglare nervoasă superioară, există numeroase forme intermediare și treceri temporare de la o stare la alta. In boala lui Addison s-au notat stări trecătoare de hiperfuncție corticosuprarenală, iar hipofiza prezenta în multe cazuri celule bazofile foarte numeroase, hipertrofia acestor celule cu vacuolizare protoplasmatică și hialinizare parțială, semne histologice care indică o hiperfuncție prelungită. Mai mult decît atît, în formele foarte grave de tuberculoză suprarenală, în care s-a constatat necropsic că nu mai există țesut glandular cortical, s-a putut pune în evidență o excreție urinară continuă și destul de importantă de 11-oxisteroizi, dintre care o mare parte nu pot fi de origine corticosuprarenală. În aceste cazuri, sistemul nervos pune în funcțiune alte mecanisme compensatorii (glanda interstițială genitală, țesutul grăsos periglandular, sistemul reticulo-endotelial) spre a suplini pierderea de parenchim specializat în secreția hormonilor gluco- și mineralocorticoizi.

Rolul jucat de sistemul nervos în reglarea secreției hormonilor corticali este demonstrat și prin observațiile clinice făcute asupra sindromului Itenko-Cushing.

Foarte demonstrative din acest punct de vedere sînt lucrările făcute de Dobrjanskaia (99), (100). Studiind 53 de bolnavi suferind de sîndromul de mai sus, cercetătoarea sovietică a constatat că în 12 cazuri era evident că boala se constituise ca urmare a unor traumatisme psihice importante, care au dus la supraîncordare îndelungată a sistemului nervos. În faza de stare a acestui sindrom, Dobrjanskaia a constatat modificări continue ale activității nervoase superioare, cum ar fi: încetinirea elaborării reflexelor condiționate motorii pozitive, instabilitatea acestor reflexe, stingerea lor rapidă, apariția unor stări de somnolență, toate indicînd o slăbire a procesului de excitație. Slăbește de asemenea și inhibiția condiționată activă, din care cauză nu se pot obține diferențieri stabile. Se poate deci vorbi de o tulburare atît a funcțiilor corticale de sinteză, cît și a celor de analiză. Ea se răsfrînge și asupra corelațiilor dintre primul și cel de al doilea sistem de semnalizare, constatîndu-se în special o slăbire accentuată a celui de al doilea sistem.

Multe dintre tulburările activității nervoase superioare din cursul sindromului Itenko-Cushing sînt asemănătoare cu acelea întîlnite în boala lui Addison. Și Bleurel (49) insistă asupra acestui fapt de observație căruia nu îi găsește, însă, o explicație mulțumitoare. Multe dintre tulburările mintale întîlnite în cursul acestor afecțiuni, cum ar fi confuzia mintală, agitațiile anxioase, instabilitatea emoțională, melan-

Scanned with OKEN Scanner

colia, depresiunile, tendința la sinucideri sau chiar psihozele adevărate sînt ameliorate prin același tratament cu corticostimulină sau cortizon, deși într-un caz este vorba de o hipersecreție a acestor hormoni, iar într-alt caz, de o insuficiență în elaborarea lor. Modificările electroencefalografice de tip patologic, puse în evidență în cursul insuficiențelor sau hiperfuncțiilor corticosuprarenale dispar și ele ca urmare a acestui tratament. Acțiunea importantă pe care hormonii corticali, ca și ACTH o exercită direct asupra celulelor nervoase, ar putea explica în parte aceste date aparent paradoxale. Despre această acțiune am scris în capitolul anterior și vom reveni asupra ei în paginile următoare. Menționăm, ca un exemplu în acest domeniu, lucrările făcute de Meyer (263), prin care se arată că în sindromul Itenko-Cushing, doze foarte mici de adrenalină determină descărcări masive de corticostimulină hipofizară, care nu pot fi puse în evidență și la omul normal. Este vorba de o reactivitate cu totul specială a complexului hipotalamo-hipofizar față de mediatorul chimic, determinată probabil, la rîndul ei, de către tulburările de reglare și coordonare nervoasă superioară.

Este probabil că tocmai această participare a sistemului nervos în producerea stărilor de hipercorticism, mergînd pînă la sindromul Itenko-Cushing să explice frecventa reversibilitate a unora dintre ele, cu dispariția tuturor semnelor, fără nici o intervenție terapeutică, așa cum a demonstrat Vasiukova (435), (436).

Tulburări ale activității nervoase superioare au fost puse în evidență și în alte afecțiuni ale glandelor suprarenale. Recent Parhon și colaboratori (326) studiind 65 de cazuri cu sindrom adipozo-genital au constatat că toți acești copii prezentau o serie de particularități din punctul de vedere al gîndirii, afectivității, voinței, psihomotilității, comportamentului, tipului de sistem nervos și interacțiunii dintre primul și cel de al doilea sistem de semnalizare. Cercetătorii romîni menționează, printre altele, că la copiii cu sindrom adipozo-genital se constată tendința de a fugi de efort, o combativitate redusă și o dependență accentuată față de mediu. Ei aparțin, în general, tipului de sistem nervos puternic, echilibrat, mobil, sau intermediar, echilibrat mobil, fixînd ușor reflexe noi. Tipul nervos slab a fost întîlnit numai în 23% din cazuri. Interacțiunea dintre primul și cel de al doilea sistem de semnalizare este în general bună. Electroencefalograma a prezentat aspecte variate de la normal la patologic, fără a se putea ajunge încă la anumite concluzii pe un număr mai mare de cazuri.

Rolul sistemului nervos în patologia glandei suprarenale a mai fost demonstrat și prin evidențierea modificărilor histo-patologice ale acestei glande în variate boli psihice și neurologice.

Încă din anul 1909, în capitolele primului tratat de endocrinologie din istoria medicinei, scris de Parhon în colaborare cu Goldstein (299), această problemă este adîncită cu o deosebită competență. Se menționează printre altele, modificări volumetrice ale zonei glomerulate în cazuri de ramolisment cerebral, cretinism etc., atrofia corticalei în hidrocefalie, hiperplazia de tip spongiocitar a aceleiași glande într-un caz de compresiune a măduvei spinării.

Scanned with OKEN Scanner

Problema interrelațiilor anatomo-clinice dintre scoarța cerebrală și glanda suprarenală a fost și mai mult adîncită de Parhon (293) într-o monografie publicată un an mai tîrziu, la București. În această lucrare, referitoare la *Cercetări asupra glandelor cu secrețiune internă în raportul lor cu patologia mentală*, savantul romîn menționează că în psihastenii, isterie, paranoia, demență precoce, epilepsie, confuzie mintală, psihoze puerperale, demență senilă, idioție și debilitate mintală, paralizie generală și sifilis cerebral, psihoze alcoolice și psihoze pelagroase există modificări importante ale structurii morfofuncționale a glandei suprarenale. Menționăm, de exemplu, apariția unor tulburări de hemodinamică intraglandulară în paralizia generală cu tendință la scleroză, hiperpigmentația și transformarea în spongiocite a celulelor glomerulatei în psihozele puerperale, aspectele de hiperfuncționare a medularei în psihozele afective, aspectele variabile ale corticalei în demența precoce, hiperplazia corticalei cu aspect hiperfuncțional în epilepsii etc.

O lucrare făcută tot sub conducerea lui Parhon, de către C. Vasilescu (433), aduce noi contribuții la histopatologia suprarenalelor în diferite boli nervoase și psihice.

Observațiile microscopice făcute de Vasilescu demonstrează prezența unor cantități mari de lipide în corticosuprarenala bolnavilor care au suferit de demență senilă, meningită acută, idioție mongoloidă, melancolie și paralizie generală. În confuzii mintale, psihoze maniaco-depresive și hidrocefalie, lipoizii erau foarte numeroși în special la nivelul zonei glomerulate. Cercetătorul romîn a mai constatat în afara variațiilor cantitative și topografice ale lipidelor, și variații volumetrice ale corticosuprarenalei în raport cu variate afecțiuni psihice. El a remarcat hiperplazia glandei în demența precoce, în epilepsie și paralizie generală. În afecțiuni ca psihoza maniaco-depresivă, idioția mongoloidă și paralizia generală, această hiperplazie era de tip adenomatos. În alte cazuri de paralizie generală, demență senilă și melancolie Vasilescu a pus în evidență un proces avansat de scleroză glandulară.

Parhon și Brîlese (301) au studiat apoi alterările glandelor suprarenale în psihozele afective, constatînd de asemenea modificări morfologice, volumetrice și histochimice.

În 1936, Parhon și Marinescu-Beloiu au făcut o lucrare de punere la punct a problemei histopatologiei suprarenalelor în variate afecțiuni mintale. Lucrarea aceasta cuprinde un material de studiu de 100 de cazuri și conține și o bogată bibliografie. Din datele publicate în investigația de mai sus, menționăm următoarele:

În paralizia generală, cercetătorii romîni au observat (pe 43 de cazuri) prezența frecventă a unor noduli intracorticali bine delimitați, situați mai ales în zona fasciculată, rezultînd, probabil, dintr-o hiperplazie adenomatoasă a celulelor glandulare. La aceiași bolnavi, suprarenala mai prezenta variații cantitative importante ale lipidelor, tendința la formare de spongiocite în afara fasciculatei, iar în peste 50% din cazuri se dezvoltase un proces evident de fibroză intraglandulară. În demența senilă au constatat aspecte asemănătoare de scleroză și variații cantitative ale lipidelor. Alterări importante au mai fost observate în

psihozele maniaco-depresive, în schizofrenie şi în idioţie. În psihozele senile, cercetătorii romîni au constatat o hipertrofie a organului endocrin care la bărbaţi atinge greutatea de 20 g. În epilepsie, volumul suprarenalei era de asemenea mărit, însoţit de valoare ponderală mare şi de aspecte de hiperfuncţie. În alte cazuri apăreau procese de scleroză şi hiperplazii adenomatoase. La un bolnav cu tumoare a lobului frontal s-a găsit o localizare electivă a lipidelor în zona glomerulată, însoţită de creşterea pigmentului reticulatei.

Modificări volumetrice şi ale cantităţii de lipide au mai fost menţionate de Popea şi Eustaţiu (340), la doi bolnavi decedaţi cu *status epilepticus*, la care s-a găsit în suprarenale un proces avansat de atrofie a corticalei, cu lipsa lipoizilor şi scleroza parenchimului secretor, precum şi de către Drăgănescu şi Ţucolescu (106), care au descris variaţiile lipidelor figurate birefringente în suprarenala a numeroşi bolnavi cu afecţiuni psihice şi neurologice.

În literatura de specialitate se găsesc sute de cazuri de afecţiuni ale sistemului nervos central şi periferic, care au fost însoţite de modificări evidente la nivelul suprarenalei. Parcurgînd această literatură, de la cazul de neurogliom cerebral cu scleroză masivă a suprarenalei, publicat de Babeş (23) la începutul acestui secol şi pînă la lucrările cele mai recente, constatăm că nu se poate sintetiza acest bogat material documentar. Răspunsurile volumetrice şi secretorii ale corticosuprarenalei sînt extrem de variate în cursul aceloraşi afecţiuni, ele fiind, probabil, influenţate de tipul de sistem nervos, de starea de reactivitate a glandei şi de numeroşi alţi factori care nu pot fi bine cunoscuţi atunci cînd se face interpretarea etiopatogenică a observaţiilor microscopice.

Există însă un fapt, asupra căruia toţi cercetătorii care au lucrat în acest domeniu de investigaţie sînt de acord, şi anume: suprarenala prezintă întotdeauna modificări volumetrice, histologice şi histochimice foarte variate, alături de leziuni degenerative şi scleroase mai mult sau mai puţin importante. Aceasta demonstrează că tulburările activităţii nervoase superioare influenţează în mod evident comportarea glandei suprarenale în cadrul mecanismelor de adaptare la mediu a organismului, că în patologia glandei suprarenale, sistemul nervos joacă un rol important.

Investigaţiile mai recente în acest domeniu, pe baza testelor funcţionale privitoare la acţiunea eozinopenică a hormonilor corticali şi la eliminarea lor prin urină, au adus alte contribuţii de valoare la demonstrarea adevărului de mai sus.

Încă din anul 1937, Parhon şi Milcu (308) au menţionat existenţa unei insuficienţe funcţionale corticosuprarenale în schizofrenie.

Lucrările publicate de atunci în acest domeniu au demonstrat că peste 85% din schizofrenici prezintă răspunsuri corticosuprarenale nefiziologice la acţiunea unui factor excitator de tipul corticostimulinei hipofizare sau adrenalinei, precum şi eliminări nefiziologice de 11- şi 17-steroizi, de potasiu, sodiu, acid uric etc.

Studiind dinamic aceste modificări, Rowntree şi Kay (366) constată că în faza incipientă a schizofreniei există o eliminare crescută

a hormonilor mineralcorticoizi. Mai tîrziu, în cursul unui nou atac al bolii, s-a pus în evidență o cantitate crescută de hormoni androgeni, iar în perioada de remisiune s-a constatat că celulele corticosuprarenale secretau mari cantități de glucocorticoizi. Cercetătorii de mai sus au constatat deci existența unei disociații secretorii hormonale, a unei dereglări între raporturile normale cantitative ale hormonilor steroidici.

Faurbye și colaboratori (116) constată că sub acțiunea aceluiași excitant la schizofrenici există scăderi mult mai marcate ale numărului de eozinofile circulante decît la normali și că acest răspuns comportă mari variații individuale. Observații asemănătoare se pot face și în privința eliminării urinare a 17-cetosteroizilor, care în general este mai mare decît în limitele fiziologice. Autorii de mai sus ajung la concluzia că în schizofrenie există o insuficiență secretorie corticosuprarenală, celulele glandulare fiind, însă, capabile de reacții secretorii mai marcate decît în mod normal, chiar sub influența celor mai mici stimuli.

Pincus și colaboratori (335), studiind răspunsul secretor al corticalei la excitanții fiziologici, constată că la schizofrenici acest răspuns este defectuos. În cazul unor excitanți psihici nu se constată modificările eozinopenice, de excreție urinară și de metabolism glucidic și mineral, care pot fi puse în evidență la omul normal. Sînt necesari excitanți mult mai puternici și repetați, pentru ca acest răspuns să se producă. În schimb, corticosuprarenala răspunde extrem de repede și de activ la excitanți din mediul extern, testele funcționale indicînd o secreție hormonală mai activă decît la omul normal. Există, deci, ceea ce numesc autorii de mai sus, „un hipocorticosuprarenalism la activare endogenă".

Observații asemănătoare au fost făcute și de către Parsons și colaboratori (325), care susțin că la schizofrenici ar exista o tulburare în transmiterea impulsului nervos de la hipotalamus spre hipofiză și suprarenală. Cu cît boala se cronicizează, cu atît insuficiența de răspuns a corticalei la stimuli endogeni devine mai evidentă și este însoțită și de tulburări în metabolismul glucidic.

Hill, Roe, Theobald și Wadell (171) constatînd de asemenea insuficiența răspunsului secretor al corticosuprarenalei la schizofrenici, remarcă cu ajutorul cercetării rezistenței electrice a pielii, a electrocardiogramei, electroencefalogramei și a metabolismului glucidic, că sistemul nervos nu mai este capabil de o adaptare normală a organismului la condițiile experimentale nou create și mai ales că nu se poate constata o coordonare evidentă a reacțiilor neuro-endocrine.

Se știe că în această afecțiune există o inhibiție importantă a activității nervoase superioare, care, așa cum a arătat Pavlov (328), este pe de o parte patologică, întrucît răpește bolnavului posibilitatea unei activități normale, iar pe de altă parte este și fiziologică, pentru că apără de distrugere celulele creierului, așa cum ar rezulta de pe urma unei activități exagerate. Studiul activității nervoase superioare la schizofrenici a preocupat pe mulți elevi ai școalei lui Pavlov, care au arătat care sînt tulburările mai importante ale acestei activități și cum influențează ele reacțiile de adaptare-apărare ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Menționăm, de exemplu, o lucrare mai recentă în acest domeniu, făcută de Vinogradov și Reiser (459), prin care se demonstrează că la schizofrenici elaborarea reflexelor condiționate este mult mai greoaie, că există o lipsă a iradierii elective a excitației de la primul spre cel de al doilea sistem de semnalizare și invers, — și că există o tulburare generală a interacțiunii dintre aceste două sisteme.

Întrucît reglarea nervoasă a secreției corticosuprarenalei este foarte mult influențată de dinamica activității nervoase superioare, insuficiența funcțională a acestei glande la schizofrenici nu este greu de explicat.

Cleghorn și colaboratori (75), studiind răspunsul secretor al corticosuprarenalei la bolnavii cu nevroze anxioase, au observat că, cu cît anxietatea era mai mare, cu atît glanda răspundea mai activ la toate testele. În special după electroșoc apăreau semne evidente de hipersecreție a hormonilor hipofizo-corticosuprarenalei. Dacă însă înainte de șoc se administra bolnavilor amital sodic, răspunsul secretor al glandei după șoc era mult mai redus, ceea ce demonstrează cît se poate de evident rolul jucat de scoarța cerebrală în reglarea și coordonarea acestei secreții.

Humphrey și Raab (177) constată că la nevropați un interogator obișnuit produce o eozinopenie tot atît de mare ca și o injecție de adrenalină. În paralizia generală evolutivă acest răspuns secretor nu mai apare. Cercetătorii mai sus menționați mai fac constatarea că la bolnavii cu afecțiuni mintale, cu cît răspunsul secretor al corticosuprarenalei la administrarea de ACTH este mai activ, cu atît ei beneficiază de terapeutica prin electroșoc.

Într-o lucrare mai vastă privitoare la funcționarea corticosuprarenalei în unele boli mintale, Jaria (191) constată că suprarenala pare a fi glanda endocrină cea mai strîns legată de activitatea nervoasă superioară. O dovadă a acestei afirmații o constituie testele funcționale deficiente pe care le găsește în multe afecțiuni psihice și neurologice. Astfel, proba Thorn după administrarea de ACTH este negativă la 100% din bolnavii suferind de paralizie progresivă, toxicomanii, psihoze alcoolice, psihoze reactive, la 50% din bolnavii cu psihozele bătrîneții, la 25% din bolnavii cu psihoze epileptice, la 20% din bolnavii cu o întîrziere în dezvoltarea mintală etc. Din mai multe sute de cazuri investigate de cercetătorul italian, peste 60% din totalul bolnavilor cu afecțiuni mintale aveau proba Thorn negativă. La mulți dintre ei au fost constatate chiar răspunsuri paradoxale: eozinofilele în loc să scadă cu 50% în urma administrării de corticostimulină hipofizară, creșteau cu 100—300% după injecția hormonului stimulant.

Ca și în cazurile în care observațiile privitoare la modificările corticosuprarenalei în afecțiuni psihice și neurologice au fost făcute pe baza observațiilor anatomo-histologice, constatăm că nici pe baza testelor funcționale, nu se pot trage concluzii mai precise privitoare la legătura dintre diferitele boli și anumite răspunsuri secretorii.

Ceea ce constituie un fapt constant de observație în toate lucrările apărute în acest domeniu este existența unor modificări importante ale capacității secretorii a corticosuprarenalei în bolile mintale. Aceste mo-

Scanned with OKEN Scanner

dificări se pot produce în sens de hipersecreție, de hiposecreție sau chiar de secreție viciată, în raport cu stadiul de evoluție al bolii și, mai probabil, cu felul în care evoluează dinamica activității nervoase superioare în cursul acestor stadii. Așa cum au arătat foarte demonstrativ Kaufman (202), Gachel (127), Seredina (382) și alții, existența stărilor fazice este deseori întîlnită în afecțiunile mintale cele mai obișnuite, iar interacțiunea dintre procesele de excitație și inhibiție este în continuă schimbare. Oscilația capacității funcționale a celulelor scoarței cerebrale se răsfrînge asupra centrilor subcorticali și asupra reacțiilor de adaptare mai importante, printre care un loc de frunte îl ocupă secreția hormonilor suprarenali. Așa ne putem explica variațiile răspunsului secretor glandular, neconcordanța dintre intensitatea impulsului și cantitatea de hormoni elaborată, dintre durata acțiunii excitantului și răspunsul secretor glandular, precum și variațiile nefiziologice dintre raporturile interhormonale (secreție prea mare de hormoni mineralcorticoizi în raport cu cei glucocorticoizi sau androgeni și invers).

Problemele puse de observațiile clinice sînt mult mai bogate, mai interesante și mai complexe decît cele experimentale. Existența celui de al doilea sistem de semnalizare, a mediului de muncă și social și a numeroși alți factori, legați exclusiv de om, pun pe un plan și mai ridicat rolul jucat de sistemul nervos, prin tulburările de reglare și coordonare, în patologia glandei suprarenale. Iată, de exemplu, un caz publicat în anul 1949 de către Cooper și colaboratori (77): este vorba de un bolnav cu un gliom al măduvei spinării. Spre a se împiedica progresiunea tumorii spre creier, s-a făcut o cordectomie toracică, lombară și sacrală. Bolnavul lipsit de acest fragment al măduvei spinării a mai trăit 8 luni de la operație. În cursul acestui interval s-a produs o scădere importantă a eliminării urinare a hormonilor corticosuprarenali, atît 17- cît și 11-steroizi. A mai scăzut, de asemenea, metabolismul bazal, cantitatea de sodiu din sînge, s-a inversat raportul serine/globuline și a apărut o demasculinizare evidentă, manifestată în special prin ginecomastie. Această observație clinică ridică nenumărate probleme, pe care cercetarea experimentală simplă nu le poate pune niciodată. De aceea credem că, cu cît testele pentru aprecierea activității funcționale a corticosuprarenalei vor deveni mai numeroase, mai accesibile și mai precise, cu atît vom avea dovezi mai multe și mai concludente privitoare la rolul jucat de sistemul nervos în fiziologia normală și patologică a acestei glande.

Rolul jucat de sistemul nervos în patologia glandei suprarenale mai este demonstrat și prin apariția unor tulburări reflexe plecate de la nivelul organului endocrin.

Observațiile în acest domeniu nu sînt prea numeroase în literatura medicală. Spre exemplificare vom prezenta cîteva cazuri mai caracteristice internate în clinica medicală din spitalul Colentina în cursul ultimului deceniu.

Gh. V., de 27 ani, internat pentru hipertensiune arterială cu crize paroxistice. Se pune diagnosticul clinic de feocromocitom. La retropneumoperitoneu se constată o suprarenală mărită de volum de partea stîngă. Glanda extirpată și semnele

clinice se amendează. La examenul macroscopic se constată existența unui hematom intraglandular, cu aspect normal al parenchimului cortical și medular. Secțiunile microscopice întăresc aceste observații. Corticala nu era hiperplaziată, nu prezenta semne de hiperfuncție, iar medulara avea un aspect normal atît volumetric cît și ca structură celulară. Hematomul intraglandular distrusese o mare parte a parenchimului suprarenal, înlocuindu-l cu chiaguri fibrinoase neorganizate, după cum se vede în figura 44. Evoluția ulterioară a bolnavului spre o normalizare a tensiunii arteriale a demonstrat că era vorba de o hipertensiune reflexă, produsă prin acțiunea iritativă a hematomului asupra chemoreceptorilor intraglandulari. Am arătat în capitolul anterior, că asemenea hipertensiuni au putut fi produse experimental prin perfuzia glandei legate de organism numai prin conexiunile nervoase.

D. Al., de 56 ani, se internează pentru tulburări dispeptice. Clinic și apoi radiologic se pune diagnosticul de neoplasm gastric. Starea generală, care era deosebit de bună, devine brusc amenințătoare la 10 zile de la internarea bolnavului. El prezintă în special o hipotensiune marcată, care nu poate fi înlăturată, cu o stare de somnolență care nu cedează timp de 6 zile, după care se produce *exitus*-ul, într-o stare de colaps periferic. La examenul necropsic se constată existența unui adenocarcinom gastric. Nu se văd leziuni importante în celelalte organe, inclusiv creierul. In suprarenala dreaptă și în cea stîngă se găsesc microscopic trombuși neoplazici astupînd ramurile de origine ale venei centrale (fig. 45). De partea stîngă ei sînt mai mari și mai numeroși. Este probabil că producerea acestor metastaze în suprarenală a determinat reflex scăderea tensiunii arteriale, prin acțiune directă asupra interoceptorilor glandulari. Experimental s-a putut demonstra că același excitant al chemoreceptorilor poate determina răspunsuri hiper- sau hipotensive, după starea funcțională a acestor receptori. Pe baza datelor clinice și de laborator, a examenelor macroscopice și microscopice, nu s-a putut găsi altă explicație a acestei scăderi bruște și ireductibile a tensiunii arteriale.

Tot în cadrul tulburărilor reflexe intră, probabil, și unele modificări de hemodinamică și de permeabilitate vasculară, care duc deseori la așa-numitele „apoplexii" suprarenale. Prin vasodilatație paralitică apar zone întinse de stază sau chiar veritabile hemoragii intraglandulare. Prin spasme reflexe se pot produce zone de ischemie, cu degenerescența și necroza parenchimului endocrin. Experiențele făcute de Speranski (399), referitoare la posibilitatea producerii unor leziuni necrotice în suprarenală prin injectarea toxinei difterice în creier, sînt foarte demonstrative din acest punct de vedere. Vom reveni asupra lor în paginile următoare.

In sfîrșit, mai menționăm că pot apărea leziuni întinse în suprarenală atunci cînd se produc leziuni mai avansate în masa ganglionară a plexului solar și de-a lungul trunchiurilor splanchnicilor. In acest domeniu, observațiile clinice concordă cu datele experimentale, care demonstrează că după secționarea splanchnicilor apare o atrofie a medularei și o scleroză a corticalei.

Vom prezenta, spre exemplificare, două cazuri din observațiile noastre.

Figura 46 reprezintă corticala unui bolnav care a suferit de reticulo-sarcom. Boala a evoluat timp de un an și jumătate, fără a prezenta aspecte clinice deosebite. Macroscopic s-a constatat că procesul tumoral era foarte dezvoltat la nivelul ganglionilor mezenterici și retroperitoneali, unde masa neoplazică prindea în grosimea ei ganglionul semilunar drept și splanchnicul de aceeași parte. Microscopic s-a constatat prezența unor leziuni degenerative și necrotice în parenchimul ganglionilor nervoși, cu infiltrații ale masei tumorale și ale elementelor de tip limfocitar și polimorfonuclear. Trunchiul splanchnicilor prezenta, de asemenea, leziuni infiltrative și era de o grosime subnormală. Corticosuprarenala dreaptă era sediul unui proces avansat de scleroză, așa cum se vede în microfotografia din figura 46. Era vorba de o fibroză difuză

Scanned with OKEN Scanner

pericelulară, care se întindea cu o intensitate egală în toate cele trei zone. Suprarenala stîngă avea un aspect aproape normal, procesul de fibroză lipsind atît în corticală cît şi în medulară. Splanchnicul de partea stîngă, precum şi ganglionul semilunar de aceeaşi parte, nu erau prinşi în procesul tumoral şi nu prezentau leziuni degenerative.

Figura 47 reprezintă suprarenala unui caz diagnosticat ca limfogranulomatoză abdominală, diagnostic care a fost confirmat prin examenul microscopic. Ca şi la cazul precedent, s-a găsit un proces infiltrativ care prindea plexul solar şi o parte din traiectul splanchnicilor. Intensitatea procesului infiltrativ era mai mare de partea stîngă. In suprarenala de aceeaşi parte s-a găsit un proces avansat de scleroză, dezvoltat mai ales graniţa intercorticomedulară, cu tendinţă invadantă spre reticulată şi medulara externă, aşa cum se vede în figura 47. De partea dreaptă, leziunile de fibroză erau mult mai discrete, după cum şi procesul infiltrativ de la nivelul plexului solar era mai puţin evident.

Am obţinut alte dovezi referitoare la rolul jucat de scoarţa cerebrală în fiziopatologia suprarenalei, prin investigarea modificărilor care apar în această glandă în hipertensiunea arterială.

Structura morfofuncţională a suprarenalei în hipertensiunea arterială a fost foarte mult cercetată. S-au descris hiperplaziile nodulare ale corticalei, infiltraţiile limfocitare, fibroza reticulatei sau a glomerulatei, dispariţia zonei glomerulate, hiperplazia elementelor spongiocitare etc. Din acest punct de vedere sînt foarte documentate investigaţiile făcute de Ariel (11) în secţia de anatomie patologică a Institutului de medicină experimentală al Academiei de ştiinţe medicale a U.R.S.S. Toţi cercetătorii care au aprofundat acest domeniu au ajuns la concluzia că nu există leziuni tipice ale suprarenalelor în hipertensiunea arterială şi mai ales că nu există leziuni specifice pentru o anumită formă de hipertensiune.

Dezvoltînd pe plan clinic lucrările experimentale făcute de Behterev, Mislavski, Danilevski şi alţii, care au demonstrat în experiment acut rolul scoarţei cerebrale în reglarea tensiunii arteriale, Lang (222) a arătat că există o „boală hipertonică" de origine cortico-viscerală. Cercetătorul sovietic mai sus menţionat a demonstrat că supraîncordarea sferei activităţii nervoase superioare, traumatizarea ei prin emoţii cu caracter negativ, duc la slăbirea influenţei scoarţei cerebrale asupra centrilor vasomotori din hipotalamus, care intră într-o stare de hiperexcitabilitate şi instabilitate faţă de impulsurile interne şi externe. Modificările raporturilor corticosubcorticale pot merge pînă la apariţia unei nevroze a centrilor vasomotori, care determină apariţia hipertensiunii arteriale.

Căile pe care le urmează excitaţia presoare care pleacă din scoarţa cerebrală şi ajunge la periferie, unde provoacă hipertensiune arterială, au fost amănunţit studiate de Sager şi colaboratori (367).

Prin experiment acut şi cronic efectuat pe cîini, Sager şi colaboratori au reuşit să demonstreze că zona cu cea mai mare excitabilitate din punct de vedere presor, de pe scoarţa cerebrală a cînelui, este girusul sigmoid anterior. Novocainizarea acestei regiuni suprimă efectul presor al excitaţiei corticale. Secţiunea măduvei la nivelul C_1—C_2 sau pensarea măduvei la acest nivel suprimă, de asemenea, efectul presor al excitaţiei corticale. Aceste rezultate experimentale au

Scanned with OKEN Scanner

arătat că excitația presoare plecată de la cortex trece de-a lungul sistemului nervos central pînă la centrii vegetativi din măduva spinării și nu urmează calea impulsurilor hipofizo-secretorii. Mai mult decît atît, cercetătorii romîni au mai demonstrat că extirparea bilaterală a suprarenalelor este urmată de o scădere accentuată a efectului presor al excitației corticale, punînd astfel în evidență importanța deosebită a căilor adrenalino-secretorii (scoarța, diencefal, bulb, măduvă, splanchnic, celula cromafină) în reglarea nervoasă a reacțiilor de adaptare-apărare ale organismului.

După experiențele făcute de S a g e r și colaboratori, ar exista două sisteme antagoniste de reglare a tensiunii arteriale: unul care urmează calea calotei pontobulbare, favorizînd mărirea presiunii arteriale, și altul care ar urma calea bandeletei lui Schutz și care ar favoriza scăderea tensiunii arteriale. Calea presoare cortico-viscerală ar fi următoarea: scoarța cerebrală, nucleul dorsomedian și centromedian al talamusului, hipotalamusul, calota pontobulbară, fasciculul piramidal încrucișat, centrii vegetativi din măduvă și de aici prin splanchnic spre suprarenale (cale principală) și spre vase de-a lungul nervilor periferici (cale secundară).

În Institutul de terapeutică al Academiei R.P.R., L u p u, P e t r e s c u, O l a r u și E n e s c u (242) au studiat în ultimii ani 1 000 de cazuri de hipertensiune arterială, clasificîndu-le după etiopatogenia afecțiunii, în boală hipertonică și hipertensiune arterială secundară. Plecînd de la această observație clinică, noi am urmărit care este aspectul microscopic al suprarenalelor de la bolnavii care au suferit de boala hipertonică, comparativ cu acela al bolnavilor ce au suferit de hipertensiune arterială secundară. Investigațiile noastre de pînă acum cuprind numai 24 de cazuri, pe baza cărora putem face următoarele observații preliminare:

La bolnavii cu boală hipertonică, care au suferit în trecutul lor traume psihice importante și repetate, suprarenala are aspect hiperfuncțional, cu transformarea spongiocitară a întregii corticale, cu apariția de microadenoame corticale, cu prezența unor celule cromafine clare, fără granulații sau cu vacuole incolore. În mod constant am întîlnit hipertrofia musculaturii venei centrale și mai ales a ramurilor ei de origine. Această hiperplazie era uneori atît de accentuată, încît coloanele musculare aveau tendința de a astupa complet lumenul venos, așa cum se vede în figurile 48 și 49. Tot în mod constant am întîlnit o cantitate mai mare de corpusculi hialini în regiunea externă a medularei.

La cazurile diagnosticate clinic ca hipertensiune arterială secundară (de origine renală, endocrină, arteriosclerotică etc.), am întîlnit în suprarenale leziuni variate de scleroză, atrofie celulară, hiperplazie adenomatoasă a corticalei, hialinizarea pereților vasculari etc. Dacă boala hipertonică apare la o vîrstă mai înaintată sau dacă bolnavul sucombă după o evoluție mai îndelungată a bolii, hiperplazia musculaturii venei centrale este însoțită de leziunile descrise în cazurile de hipertensiune arterială secundară și în special de scleroza zonelor subcapsulo-glo-

merulată și reticulată. Investigațiile noastre mai amănunțite în acest domeniu vor face obiectul unei lucrări aparte.

Toate aceste date clinice, de laborator și anatomo-patologice, demonstrează că în anumite condiții nefiziologice de funcționare, sistemul nervos poate juca un rol important în patologia suprarenalei. Acest adevăr trebuie să fie cunoscut de toți clinicienii, spre a putea încerca să împiedice apariția leziunilor glandulare sau a tulburărilor reflexe plecate din masa parenchimului endocrin. Iată, în încheierea acestui capitol, un caz demonstrativ din acest punct de vedere, publicat de Laignel-Lavastine (220).

Un om de 47 de ani, într-o stare de sănătate perfectă pînă la această vîrstă, cade fără cunoștință pe stradă. Este dus la spitalul de urgență, unde se constată o revenire parțială a cunoștinței, însoțită de dureri abdominale intense, vărsături, diaree abundentă hipotermie, hipotensiune, extremități reci, puls neregulat și uneori convulsii epileptice. Nici un medic nu se poate fixa asupra unui diagnostic mai precis. După 12 ore, *exitus*. La necropsie nu se găsește nici o leziune mai evidentă, în afara unui hematom suprarenal, asemănător cu acela descris de noi în paginile anterioare.

Toate tulburările erau de origine reflexă, prin compresiunea interoceptorilor glandulari. Posibilitatea existenței unor astfel de tulburări reflexe trebuie să fie cunoscută și luată în considerare, spre a se putea institui la timp un tratament adecvat, care poate salva viața bolnavului. Faptul că astăzi avem posibilități din ce în ce mai bune spre a investiga clinic capacitatea funcțională a corticosuprarenalei și spre a acționa asupra tulburărilor dinamicii activității nervoase superioare, ne dă putința de a interveni mai activ și mai cu folos în acest domeniu de patologie.

Modestele noastre contribuții menționate în acest capitol demonstrează că pe lîngă faptele bine cunoscute privitoare la existența unor tulburări nervoase în sindroamele și bolile de origine suprarenală și a unor tulburări în secreția glandulară în bolile mintale și neurologice, trebuie să se acorde o importanță tot mai mare structurii morfofuncționale a suprarenalei în bolile cu etiopatogenii cortico-viscerale, cum ar fi boala hipertonică și trebuie să se ia mai mult în considerare existența unor reflexe patologice plecate de la nivelul leziunilor parenchimului glandular.

In boala hipertonică, apărută în urma unor traume psihice prelungite și repetate, am constatat modificări morfofuncționale care indică o stimulare crescută și de lungă durată a capacității funcționale a suprarenalei.

In cazurile de hematom intrasuprarenal sau de metastaze intraglandulare, am constatat producerea unor modificări reflexe ale tensiunii arteriale, unele ireversibile. Alte cazuri menționate de noi — în care am găsit leziuni masive de scleroză într-o suprarenală, după infiltrații neoplazice de aceeași parte a ganglionilor plexului solar și ale trunchiului extraglandular al splanchnicului — dovedesc dependența strînsă dintre aceste leziuni și structura morfofuncțională a centrilor nervoși.

Ca și datele experimentale, observațiile clinice demonstrează existența unei reglări nervoase a secreției suprarenalei, arătînd în plus

Scanned with OKEN Scanner

că atunci cînd această reglare nu se mai face în cadrul reacţiilor fiziologice din cauza tulburărilor dinamicii activităţii nervoase superioare şi a dereglării raporturilor normale dintre scoarţa cerebrală şi centrii subcorticali, impulsurile secretorii nu mai sînt coordonate cu întreaga reacţie de adaptare-apărare a organismului şi pot determina apariţia unor sindroame de disfuncţie glandulară şi a unor tulburări circulatorii care duc la dezvoltarea de leziuni, de multe ori ireversibile. Prin aceste dovezi clinice noi încercăm să arătăm existenţa şi a unei patogenii corticoviscerale în unele sindroame şi boli cu etiologie corticosuprarenală.

B. CONSIDERAŢII ETIO-PATOGENICE

Importanţa rolului jucat de hormonii corticosuprarenali în fiziologie şi patologie a făcut ca cercetările privitoare la acest subiect să nu ducă numai la descoperirea de noi fapte clinice şi experimentale, ci au dat posibilitatea unor formulări mai largi, mergînd pînă la concepţii noi asupra medicinei.

Dintre aceste concepţii, cea mai cunoscută şi în acelaşi timp şi cea mai discutată, este aceea aparţinînd savantului canadian Selye.

Încă din anul 1936, Selye comunică observaţii privitoare la faptul că injecţiile repetate de extract de ovar produc nu numai o hipertrofie a corticalei suprarenale, ci şi apariţia unor ulceraţii gastro-duodenale, precum şi involuţia ţesutului timico-limfatic. Înlocuind extractul de ovar cu alţi agenţi, el a constatat că tulburările de mai sus apar cu regularitate dacă s-a produs mai întîi hiperplazia corticosuprarenalei. Numeroase experienţe în acest domeniu au fost făcute întrebuinţînd ca excitant injecţiile de formol. La animalele hipofizectomizate, supuse apoi acţiunii unui factor nociv, nu se mai produce nici hiperplazia corticosuprarenalei şi nici involuţia timico-limfatică. În schimb, ulceraţiile gastro-duodenale continuau să apară. Apariţia lor putea fi împiedicată prin vagotomie. La animalele hipofizectomizate, supuse acţiunii unui excitant oarecare şi injectate cu corticostimulină hipofizară, toate tulburările de mai sus apăreau cu regularitate, inclusiv hipertrofia corticosuprarenalei. La animalele suprarenalectomizate, nici una dintre aceste tulburări nu mai putea fi pusă în evidenţă. Experienţele au fost refăcute întrebuinţîndu-se ca excitanţi anoxemia, emoţiile, traumatismele fizice, intervenţiile chirurgicale, variaţiile termice, injecţia de diferite toxine, arsurile etc. Toţi aceşti factori, sintetizaţi sub denumirea de *stress* produc o agresiune asupra organismului, determinînd o deviere de la starea normală de repaus. Ca răspuns la această agresiune se produce o hiperfuncţie hipofizo-corticosuprarenală, demonstrată prin modificările metabolice generale şi prin modificările morfologice ale glandelor respective.

În experienţe ulterioare, Selye a demonstrat că hormonii corticosuprarenali eliminaţi în exces produc nu numai modificări metabolice asupra apei, sodiului, potasiului, glucidelor, protidelor şi lipidelor, ci şi leziuni evidente în principalele ţesuturi şi organe. El a dovedit că injectarea unor cantităţi mai mari de acetat de dezoxicorticosteron sau de dezoxicortizon determină infiltraţii limfo-histiocitare în miocard, nefro-

scleroză, periarterită nodoasă, leziuni articulare și leziuni ale sistemului nervos central.

Răspunsul secretor hipofizo-corticosuprarenal la acțiunea unui excitant asupra organismului constituie, după savantul canadian, o „reacție de adaptare", care în general se produce stereotip, fără o legătură mai deosebită cu natura și intensitatea agentului vătămător. Concomitent se mai pot pune în mișcare și alte reacții de adaptare, supraadăugate, ceea ce ar explica varietatea aparentă în răspunsul organismului. Procesele nespecifice, determinate de expunerea bruscă a organismului față de un stimul la care nu era adaptat sau determinate de o expunere mai lungă la stimulii față de care organismul a cîștigat o adaptare, sînt incluse de Selye în așa-numitul „sindrom general de adaptare". Cînd reacțiile secretorii corticosuprarenale sînt solicitate să se producă prea des, hormonii devin agenți nocivi pentru organism, producînd ei înșiși bolile care au fost demonstrate experimental și care poartă denumirea de „boli de adaptare". Majoritatea afecțiunilor cunoscute pînă astăzi în patologia umană sînt trecute în cadrul acestor boli de adaptare și descrise, cu toate documentele clinice și experimentale necesare, în volumul *Stress*, publicat de Selye în anul 1950.

În mod normal, sindromul general de adaptare este considerat de cercetătorii care și-au însușit această concepție ca o reacție folositoare organismului și el intră în cadrul reacțiilor patologice numai dacă răspunsul secretor hipofizo-corticosuprarenal nu este adecvat sau dacă anumiți factori suplimentari potențează acțiunea toxică a hormonilor eliberați în circulația generală.

Amănuntele faptelor clinice și experimentale pe care se sprijină concepția lui Selye au fost menționate în numeroase lucrări și nu mai insistăm asupra lor.

Lucrările efectuate de Selye au adus pe primul plan problemele legate de fiziopatologia suprarenalei și au făcut din această glandă un punct central al studiului patologiei umane.

Dacă faptele experimentale sînt uneori deosebit de valoroase, interpretarea teoretică este criticabilă, deoarece, deși ea se ridică la formularea unei concepții noi asupra medicinei, această interpretare nu reușește să se sprijine pe noțiunile fundamentale cucerite pînă acum de fiziologie. Acest lucru reiese clar din critica făcută sindromului general de adaptare de Șt. Milcu (270) cît și dintr-un articol mai recent scris de G. Hetény (168).

Materialul documentar cuprins în această monografie dovedește de asemenea că interpretarea sindromului general de adaptare doar prin prisma interrelațiilor dintre sistemul nervos vegetativ și complexul endocrin hipofizo-corticosuprarenal, nu mai poate fi susținută.

Filogenetic și ontogenetic, atît hipofiza, cît și suprarenala, se dezvoltă sub influența morfogenetică a sistemului nervos și sînt subordonate acestui sistem prin legături anatomice neuro-vasculare, care permit să se facă reglarea nervoasă și neuro-umorală a secreției acestor glande, nu sub forma unui răspuns stereotip, ci în mod adecvat nevoilor de adaptare sau apărare ale organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Aşa cum a arătat foarte evident Danielopolu, aceste glande sînt încadrate în calea reactivantă accesorie care pleacă din scoarţa cerebrală, trece prin hipotalamus şi hipofiză şi se continuă prin hormonii stimulanţi ai diferitelor glande endocrine şi prin produşii de secreţie eliberaţi de aceste glande sub acţiunea stimulilor hipofizari, pînă la nivelul organelor terminale. Tot ceea ce Selye a încercat să demonstreze că ar reprezenta fundamentul reacţiilor de adaptare nu constituie, în realitate, decît un lanţ intermediar al mecanismelor efectoare, prin intermediul cărora scoarţa cerebrală şi centrii subcorticali reglează şi adaptează reacţiile variate ale organismului la excitanţii mediului extern şi intern.

Lucrările care au demonstrat posibilitatea producerii reflex-condiţionate a secreţiei mărite de hormoni corticali, şi care sînt menţionate în cuprinsul studiului de faţă, constituie o dovadă evidentă că stimulii secretori pentru hipofiză şi corticosuprarenală pleacă din scoarţa cerebrală.

Alte lucrări au demonstrat că scoarţa cerebrală mai poate regla secreţia hormonilor corticosuprarenali şi pe alte căi, în afara hipofizei. Acest lucru a fost dovedit prin producerea unei hipersecreţii hormonale steroidice la animalele hipofizectomizate şi prin demonstrarea rolului jucat de splanchnic şi de adrenalină în stimularea elaborărilor hormonale din corticosuprarenală.

Am mai arătat în cuprinsul lucrării că împărţirea făcută de şcoala lui Selye în stimuli sistemici — care influenţează secreţia glandelor hipofiză şi suprarenală prin intermediul metaboliţilor care trec în circulaţia generală — şi în stimuli neurotropi, care influenţează aceeaşi secreţie hormonală prin intermediul sistemului nervos, este nefiziologică. Oricare stimul, oricare dintre agenţii stresori care acţionează asupra organismului, influenţează în primul rînd sistemul nervos prin intermediul exteroşi interoceptorilor, iar reacţiile de adaptare ale organismului menite să-i apere integritatea se produc numai prin intermediul scoarţei cerebrale si a centrilor în subordine din hipotalamus, bulb, măduva spinării etc. În acelaşi timp Selye a pierdut din vedere faptul că baza relaţiilor dintre organism şi mediu o constituie procesul reflex, căruia nu îi acordă importanţa cuvenită în interpretarea faptelor sale experimentale.

Noi am demonstrat experimental că factori ca fumul de tutun, frigul etc. — care acţionînd asupra organismului determină o descărcare importantă de hormoni corticosuprarenali în circulaţia generală — sînt incapabili să mai determine acest răspuns secretor dacă se face blocajul farmacodinamic al căilor centripete sau inhibiţia prin somn a centrilor nervoşi superiori. Alţi cercetători au demonstrat că răspunsul secretor al corticosuprarenalei după excitarea sciaticului nu mai apare, dacă s-a secţionat nervul splanchnic sau s-a făcut medulectomie. Calvi (59) a arătat că injecţia de adrenalină făcută într-un segment al arterei femurale prins între două ligaturi, produce o eliminare crescută în urină a 11- şi 17- steroizilor şi o mărire importantă a zonei glomerulate. Simpatectomia lombară previne apariţia acestor modificări, ceea ce demonstrează caracterul lor reflex, pe care însă autorul nu îl sezisează.

De altfel există, în general, tendința de a se subestima importanța proceselor reflexe în mecanismul secretor al suprarenalei, ceea ce constituie în mod evident o greșeală. Credem că nu există o glandă endocrină în care aceste procese reflexe să fie mai clare și mai ușor de observat ca suprarenala.

Oricare dintre concepțiile asupra medicinei care ignorează importanța procesului reflex în mecanismul de secreție al glandelor endocrine și importanța interrelațiilor dintre scoarța cerebrală și hipotalamus în reglarea și coordonarea acestor secreții, în raport cu reacțiile de adaptare ale organismului, nu are la bază un fundament științific solid.

Acest adevăr are o importanță deosebită în ceea ce privește fiziopatologia suprarenalei. Numeroase fapte de observație clinică și experimentală, care demonstrează rolul jucat de scoarța cerebrală în controlul elaborării hormonilor medulo- și corticosuprarenali, ridică numeroase probleme patogenice noi, privitoare la posibilitatea existenței unor tulburări importante în secreția hormonilor de mai sus consecutive tulburării activității nervoase superioare.

Așa cum se vorbește astăzi despre o nevroză a centrilor vasomotori subcorticali, ca urmare a tulburării raporturilor corticosubcorticale prin traume psihice repetate, putem lua în considerare și posibilitatea apariției unei nevroze a centrilor hipofizo-secretori și suprarenalo-secretori din hipotalamus, prin același mecanism patogenic.

Cu alte cuvinte, este probabil că patogenia corticoviscerală joacă un rol important în determinarea stărilor de hiper- sau hipofuncție secretorie a suprarenalei, ca și a altor glande endocrine. Așa se și explică rezultatele terapeutice încurajatoare obținute cu ajutorul somnului medicamentos la Institutul de endocrinologie al Academiei Republicii Populare Romîne, rezultate care au făcut obiectul unei lucrări semnate de V. Stănescu și M. Stan (403).

Din acest punct de vedere, investigațiile experimentale făcute pe animale mici de laborator, așa cum sînt mai toate aceste investigații referitoare la fiziopatologia suprarenalei, nu pot aduce clarificările necesare cunoașterii modului de producere a acestor tulburări la om. La om, problemele patogenice sînt mult mai complexe, tocmai datorită rolului regulator și coordonator mai important al scoarței cerebrale, datorită existenței celui de al doilea sistem de semnalizare, reprezentat de cuvînt, datorită posibilității de a face legături temporare mult mai numeroase, atît din mediul biologic, cît și din mediul social și de muncă. La om, modificările raporturilor fiziologice corticosubcorticale sînt mult mai ușor de produs prin traume psihice repetate și ele sînt însoțite într-un mod mult mai evident de o dereglare a funcțiunilor endocrino-vegetative și metabolice, a funcțiilor organelor interne, a funcțiunilor imunobiologice, cu grade de predominanță deosebite, în funcție de tipul de sistem nervos și de reactivitatea anterioară a fiecărui țesut și organ în parte.

În lumina acestor date, problemele legate de patologia suprarenalei nu mai pot fi privite atît de simplist ca în lucrările școalei lui Selye. Dacă supradozajul de dezoxicorticosteron produce la animalele de laborator de tipul șoarecilor și șobolanilor echivalentul anumitor boli de la om

(nefroscleroza, periarterita nodoasă, noduli infiltrativi miocardici, leziuni articulare), aceste condiții experimentale nu se întîlnesc niciodată în clinică. Cel puțin pe baza datelor oferite de tehnicile actuale biologice și biochimice nu s-au putut pune în evidență în organismul omului cantități de mineralcorticoizi apropiate cu acelea necesare pentru a produce leziunile din bolile de adaptare. Mai mult decît atît, s-a constatat că stimulii care, în mod obișnuit, ar fi trebuit să producă aceste importante descărcări hormonale, nu determină la om aceleași răspunsuri secretorii ca la animalele de laborator. Sînt numeroși cercetătorii care contestă pur și simplu că dezoxicorticosteronul ar fi un produs de secreție normală a corticalei, tocmai datorită lipsei unor dovezi convingătoare în acest sens.

Ar fi posibil, însă, ca importanța să rezide nu în cantitatea de hormoni, ci în raportul dintre ei, în sinergismul și antagonismul lor de acțiune. S-a dovedit experimental, de exemplu, că apariția artritei, a reacțiilor anafilactice, a modificărilor cardio-vasculare, a hipertensiunii arteriale, a căror dezvoltare este favorizată de dezoxicorticosteron — poate fi împiedicată prin acțiunea cortizonului. De acea Selye susține că anumite boli de adaptare ar rezulta nu dintr-o secreție mărită a unui singur grup de hormoni, ci și dintr-o rupere a echilibrului mineralo-glucocorticoidic. În plus, anumiți factori speciali, cum ar fi nefrectomia sau dietele conținînd o cantitate mărită de sodiu, potențează foarte mult acțiunea vătămătoare a hormonilor mineralcorticoizi, chiar dacă acești hormoni nu sînt administrați în doze excesiv de mari. Nici aceste date nu au fost acceptate de mulți cercetători care au lucrat în acest domeniu, numeroase rezultate experimentale fiind socotite ca neconcludente. De altfel, insuficiența mijloacelor de dozare a hormonilor corticosuprarenali constituie o piedică serioasă în adîncirea acestor probleme. Pe de altă parte, numeroase date demonstrează că hormonii suprarenali nu acționează numai direct asupra diferitelor metabolisme, ci și asupra sistemului nervos. Influențînd dinamica activității nervoase superioare, ei pot influența consecutiv reglarea și coordonarea nervoasă a reacțiilor de adaptare la mediu. Răspunsul scoarței cerebrale și al centrilor subcorticali la acțiunea hormonilor suprarenali variază foarte mult, în funcție de tipul de sistem nervos, după cum am arătat în cuprinsul lucrării noastre. Am arătat, de asemenea, că hormonii glucocorticoizi, prin acțiunea lor asupra cronaxiei și a centrilor nervoși, pot preveni efectele vătămătoare ale hormonilor mineralcorticoizi, ceea ce demonstrează încă o dată importanța raportului din aceste două grupe de produși glandulari. Faptul că în cursul evoluției schizofreniei și a altor boli mintale, s-a putut evidenția o perioadă de hipersecreție a hormonilor mineralcorticoizi, urmată de o perioadă de hipersecreție a hormonilor androgeni și apoi de o perioadă de hipersecreție a hormonilor glucocorticoizi, demonstrează că tulburările activității nervoase superioare pot influența nu numai cantitatea de hormoni secretați, ci și natura lor. Este probabil ca și în condiții fiziologice scoarța cerebrală, care este cel mai fin analizator al impulsurilor extero- și interoceptive, să regleze nu numai elaborarea globală hormonală, ci și trecerea în circulație a produșilor

destinați a continua pe calea humorală efectele metabolice speciale, în vederea cărora a fost trimis impulsul nervos pînă la nivelul parenchimului glandular.

În sfîrșit, mai trebuie luată în considerare și vîrsta. După cum au demonstrat experimental Solomon și Shock (394), modificările metabolice determinate de acțiunea corticostimulinei hipofizare și a hormonilor suprarenali apar mult mai evident la tînăr decît la bătrîn. Cercetătorii mai sus menționați adîncind această problemă, ajung la concluzia că, pe măsură ce organismul îmbătrînește, se produce o scădere a capacității complexului hipofizo-hipotalamic de a răspunde la acțiunea stimulatoare a adrenalinei; încă o dovadă a numeroșilor factori care trebuie luați în considerare cînd se cercetează interrelațiile dintre sistemul nervos și glanda suprarenală.

Alte probleme legate de etiopatogenia afecțiunilor glandei suprarenale au fost ridicate de lucrările făcute de A. D. Speranski (399) și E. Tonutti (403).

Speranski a demonstrat la cîini, că dacă se produce cu un inel o escară a părților laterale și posterioare din *tuber cinereum,* sau dacă se pune o mărgea de sticlă în spațiul dintre artera carotidă și nervul oculo-motor, imediat îndărătul șeii turcești, după 10—12 ore de la intervenția chirurgicală se constată o hipertrofie cu hiperemie în suprarenală, însoțite de o infiltrație masivă cu grăsimi a corticalei, cu degenerescența și necroza elementelor glandulare, ca și în intoxicația cu toxina difterică. Un tablou anatomo-patologic considerat ca specific pentru un anumit agent patogen poate fi, deci, reprodus printr-un traumatism nespecific al centrilor subcorticali.

În cursul altor experiențe, cercetătorul sovietic a arătat că leziunile necrotice determinate de toxina difterică injectată în circulația generală nu mai apar în suprarenală dacă concomitent cu toxina se injectează și anatoxină. Dacă însă toxina este injectată în creier, iar anatoxina în circulația generală, leziunile apar foarte evident, ca și cum agentul patogen ar fi acționat nestînjenit asupra celulei glandulare. În aceste cazuri, chiar dacă toxina difterică a trecut din creier în circulația generală, ea a fost imediat neutralizată de anatoxină și nu a putut să își exercite efectele ei vătămătoare. Rezultă, în mod clar, că ea nu a acționat direct asupra celulei glandulare suprarenale, ci prin intermediul tulburărilor produse în scoarța cerebrală și centrii subcorticali.

Interpretarea teoretică dată acestor experiențe, precum și altora asemănătoare, nu corespunde întru totul realității. Sistemul nervos participă la procesele patologice din suprarenală și din alte organe, numai atunci cînd raporturile cortico-subcorticale sînt profund tulburate, cînd el nu mai este capabil să asigure adaptarea la mediu a variatelor reacții ale organismului. În mod normal însă, sistemul nervos organizează și coordonează lupta organismului împotriva bolii.

Experiențele făcute de Speranski au demonstrat că tulburările patologice ale activității nervoase superioare se pot răsfrînge nu numai asupra cantității de hormoni secretați de suprarenală, ci și asupra

nutriției acestei glande. Modificările de hemodinamică determină apariția unor leziuni degenerative și necrotice care micșorează cantitatea de parenchim secretor și produc reflexe patologice plecate din focarele cu alterări tisulare. Se creează astfel un cerc vicios de influențe nefiziologice, care ar putea explica frecvența cu care se întîlnesc așa-numitele „retracții corticale", despre care am vorbit în paginile anterioare și, în general, diferitele forme de afecțiuni de tip Addison, în care etiologia tuberculoasă nu poate fi pusă în evidență.

Aceste observații au fost completate cu investigațiile experimentale făcute de Tonutti, care au arătat că toxina difterică nu produce leziunile necrotice obișnuite și caracteristice în suprarenală decît dacă acțiunea ei este potențată de corticostimulina hipofizară. La animalele în prealabil hipofizectomizate, agentul vătămător mai sus menționat nu modifică de loc structura microscopică a suprarenalelor. Dacă hipofizectomia se face după ce a fost injectată toxina difterică, intensitatea leziunilor din suprarenală este în raport direct cu timpul la care s-a extirpat glanda. Cu cît hipofizectomia s-a executat mai aproape de momentul injectării toxinei, cu atît leziunile din suprarenală sînt mai puțin evidente. Tonutti afirmă că procesul patologic se „imobilizează" în momentul extirpării hipofizei. El conchide că leziunile din suprarenală nu se datoresc contactului direct dintre agentul vătămător și celula endocrină, ci sînt mediate de anumite acțiuni hormonale, cum ar fi aceea produsă de ACTH. Dacă factorul hormonal nu există, agenții vătămători își pierd toxicitatea față de un țesut sau organ pe care, în mod normal, îl atacă foarte brutal. Ar exista însă și condiții favorabile, determinate de prezența unor mari cantități de factori de mediație, care fac posibil ca factorul nociv să capete o mare toxicitate față de țesuturi și organe, pe care în mod normal nu le atacă pînă la producerea leziunilor anatomo-patologice.

Toate aceste date, ca și multe alte aspecte ale problemelor legate de etiopatogenia bolilor suprarenalei, pe care nu le putem menționa spre a nu încărca prea mult cu date experimentale cuprinsul acestui capitol, dovedesc cît de complexe sînt aceste probleme și cîte nelămuriri mai persistă încă în acest domeniu.

Incercarea pe care o face M. Mosinger (278) de a integra toate aceste probleme sub denumirea de „patologie corelativă", nu oferă posibilitatea unei sintetizări pe baza noțiunilor fundamentale de fiziologie normală și patologică.

Cercetătorul francez crede că, în linii mari, concepția susținută de el și de Roussy face puntea de legătură între două grupuri de vederi patogenice care caută să explice teoria medicinei și anume: concepțiile neurogene, inițiate de Charcot și dezvoltate în ultimii 30 de ani de către Speranski, Leriche, Ricker, Reilly și școala sa — și concepțiile mono- sau pluriergonale, printre care concepția antigeno-anticorpică, ca și concepțiile citohormonale, neurohormonale și hormonale specifice. Acestea din urmă ar cuprinde în special teoria suprarenaliană a lui Jousé, a lui Bernard și Bigart, care, cei dintîi, în

1903, au studiat sistematic rolul suprarenalei în șoc, ca și teoria hipofizo-suprarenală a lui Selye.

Concepția lui Mosinger susține că sistemul neuro-ergonal constituie sistemul de integrare al oricărui fenomen biologic normal sau patologic din organism, neuro-ergonologia devenind astfel sub două aspecte baza unei medicine integrative.

Orice factor nociv, care acționează asupra organismului, determină mai întîi tulburări ale centrilor diencefalici și din zona subtalamică, consecutiv producîndu-se modificări funcționale și lezionale în întreg sistemul neuro-ergonal. Patologia corelativă are astfel la bază importanța fiziopatologică a diencefalului, a hipotalamusului și a infratalamusului, ca centri nervoși superiori de transmitere psihosomatică și de integrare nervoasă, sub controlul telencefalului.

Ca și alți cercetători menționați în paginile anterioare, Mosinger nu acordă scoarței cerebrale rolul important pe care îl joacă în organism și nu ia în considerare importanța proceselor reflexe în interrelațiile dintre organism și mediu. De asemenea, el nu face o distincție între rolul fiziologic al scoarței cerebrale și al centrilor subcorticali, în reglarea și coordonarea reacțiilor de adaptare la variați stimuli din mediul extern și intern, și între condițiile speciale în care tulburările de reglare și coordonare nervoasă pot favoriza apariția și dezvoltarea anumitor procese patologice.

In dezacord cu Selye, care consideră în mod nefiziologic că răspunsurile organismului la excitanți variați sînt în general stereotipe și se traduc prin anumite descărcări hormonale hipofizo-suprarenale, Mosinger crede că există răspunsuri specifice pentru fiecare ergonă în parte, susținînd că a demonstrat existența unei patologii dezoxicorticosteronice, unei patologii cortizonice, unei patologii androgenice, la apariția cărora participă întreg sistemul neuro-ergonal. El cade astfel în extrema cealaltă, punînd pe primul plan specificitatea de acțiune a agentului patogen, fără a lua în considerație importanța reacției organismului, care este determinată de tipul de sistem nervos și de numeroși alți factori.

Problema raporturilor dintre sistemul nervos și glandele endocrine a preocupat și pe Bîkov și colaboratorii lui. Ei au adîncit în special problema legăturilor dintre scoarța cerebrală și organele interne, inclusiv organele specializate în secreție internă, elaborînd metode noi de lucru și aducînd numeroase argumente experimentale pe baza cărora s-a putut clădi teoria patogeniei cortico-viscerale a anumitor boli.

Elementul fundamental al lucrărilor lui Bîkov este constituit de teoria activității nervoase superioare, enunțată de I. P. Pavlov (328). Conform acestei concepții, scoarța cerebrală este considerată ca avînd rolul conducător în reglarea homeostaziei și a relațiilor dintre organism și mediul exterior, iar procesul reflex este socotit ca fiind situat la baza interrelațiilor mediului intern cu lumea din afară.

Dezvoltînd învățătura lui I. P. Pavlov, K. M. Bîkov (45) (46), a demonstrat că scoarța cerebrală participă la cele mai variate

1903, au studiat sistematic rolul suprarenalei în şoc, ca şi teoria hipofizo-suprarenală a lui Selye.

Concepţia lui Mosinger susţine că sistemul neuro-ergonal constituie sistemul de integrare al oricărui fenomen biologic normal sau patologic din organism, neuro-ergonologia devenind astfel sub două aspecte baza unei medicine integrative.

Orice factor nociv, care acţionează asupra organismului, determină mai întîi tulburări ale centrilor diencefalici şi din zona subtalamică, consecutiv producîndu-se modificări funcţionale şi lezionale în întreg sistemul neuro-ergonal. Patologia corelativă are astfel la bază importanţa fiziopatologică a diencefalului, a hipotalamusului şi a infratalamusului, ca centri nervoşi superiori de transmitere psihosomatică şi de integrare nervoasă, sub controlul telencefalului.

Ca şi alţi cercetători menţionaţi în paginile anterioare, Mosinger nu acordă scoarţei cerebrale rolul important pe care îl joacă în organism şi nu ia în considerare importanţa proceselor reflexe în interrelaţiile dintre organism şi mediu. De asemenea, el nu face o distincţie între rolul fiziologic al scoarţei cerebrale şi al centrilor subcorticali, în reglarea şi coordonarea reacţiilor de adaptare la variaţi stimuli din mediul extern şi intern, şi între condiţiile speciale în care tulburările de reglare şi coordonare nervoasă pot favoriza apariţia şi dezvoltarea anumitor procese patologice.

În dezacord cu Selye, care consideră în mod nefiziologic că răspunsurile organismului la excitanţi variaţi sînt în general stereotipe şi se traduc prin anumite descărcări hormonale hipofizo-suprarenale, Mosinger crede că există răspunsuri specifice pentru fiecare ergonă în parte, susţinînd că a demonstrat existenţa unei patologii dezoxicorticosteronice, unei patologii cortizonice, unei patologii androgenice, la apariţia cărora participă întreg sistemul neuro-ergonal. El cade astfel în extrema cealaltă, punînd pe primul plan specificitatea de acţiune a agentului patogen, fără a lua în consideraţie importanţa reacţiei organismului, care este determinată de tipul de sistem nervos şi de numeroşi alţi factori.

Problema raporturilor dintre sistemul nervos şi glandele endocrine a preocupat şi pe Bîkov şi colaboratorii lui. Ei au adîncit în special problema legăturilor dintre scoarţa cerebrală şi organele interne, inclusiv organele specializate în secreţie internă, elaborînd metode noi de lucru şi aducînd numeroase argumente experimentale pe baza cărora s-a putut clădi teoria patogeniei cortico-viscerale a anumitor boli.

Elementul fundamental al lucrărilor lui Bîkov este constituit de teoria activităţii nervoase superioare, enunţată de I. P. Pavlov (328). Conform acestei concepţii, scoarţa cerebrală este considerată ca avînd rolul conducător în reglarea homeostaziei şi a relaţiilor dintre organism şi mediul exterior, iar procesul reflex este socotit ca fiind situat la baza interrelaţiilor mediului intern cu lumea din afară.

Dezvoltînd învăţătura lui I. P. Pavlov, K. M. Bîkov (45) (46), a demonstrat că scoarţa cerebrală participă la cele mai variate

reacții ale mediului intern și că prin intermediul legăturilor temporare ea poate influența starea de repaus și activitate a tuturor structurilor endocrine.

Cercetătorul sovietic și colaboratorii lui au adus numeroase dovezi experimentale referitoare la reglarea nervoasă superioară a glandelor cu secreție internă. Lucrările referitoare la suprarenală au fost menționate în cuprinsul monografiei.

Bîkov nu adîncește în mod deosebit nici problema centrilor nervoși superiori ai secrețiilor endocrine, nici problema legăturilor anatomice și funcționale dintre acești centri și parenchimurile specializate în secreția internă. El consideră doar, în mod general, calea neuro-humorală ca expresia cea mai înaltă a coordonării proceselor metabolice. Iar corelația neuro-endocrină este considerată de Bîkov ca o formă superioară a unității organismului, menită să asigure cele mai complexe manifestări ale vieții.

Scanned with OKEN Scanner

ÎNCHEIERE

Din datele prezentate în cuprinsul monografiei, date rezultînd atît din lucrări personale, cît și din contribuțiile aduse de numeroși alți cercetători la cunoașterea acestui subiect, rezultă că avem astăzi numeroase dovezi filogenetice, ontogenetice, anatomo-histologice, fiziopatologice și anatomo-clinice, care demonstrează existența unei reglări nervoase a glandei suprarenale.

Sintetizînd rezultatele mai importante ale acestor cercetări, ajungem la formularea următoarelor concluzii:

1. *Sistemul nervos joacă un rol important în formarea glandei suprarenale.* Această afirmație este întărită prin următoarele observații filogenetice:

a) Primele celule specializate în secreție internă sînt neuronii vegetativi motori ai nevertebratelor superioare. Ei au tendința de a-și dezvolta numai polarizarea vasculotropă și pot fi considerați ca reprezentînd rudimentul paraganglionilor de la vertebrate. Produsul de secreție al acestor celule este similar histologic și histochimic granulațiilor cromafine, iar din punct de vedere biologic, biochimic, farmacodinamic, el este similar sau identic adrenalinei.

b) In timp ce proprietatea de secreție hormonală poate fi întîlnită și la ființele unicelulare, apariția unor țesuturi specializate în această secreție este constatată numai la ființele pluricelulare, posedînd un sistem nervos bine dezvoltat, cu neuroni specializați, legați între ei prin sinapse și aglomerați în centrii ganglionari, cum sînt, de exemplu, viermii.

c) Deoarece primele structuri specializate în secreție internă apar în protoplasma celulelor nervoase, iar acest produs de secreție pare a fi adrenalina sau o substanță asemănătoare ei, putem afirma că rudimentul celulelor medulosuprarenalei se dezvoltă filogenetic în cadrul mecanismelor de reglare nervoasă a reacțiilor de adaptare-apărare. Alături de influxul axonic polarizat ia astfel naștere și calea umorală de reglare și coordonare nervoasă, care completează și întărește în timp transmisia fibrilară a impulsului secretor.

d) Dezvoltarea primelor structuri specializate în secreția internă, din neuronii vegetativi motori ai nevertebratelor superioare, explică de

ce la vertebrate toți paraganglionii, inclusiv medulosuprarenala, se găsesc legați direct de centrii nervoși superiori prin fibre preganglionare; iar intricarea lor temporară cu organe senzoriale interne explică de ce acești paragangliони au corpusculi senzitivi în parenchimul lor și fibre senzitive în trunchiurile excito-secretorii.

e) De la vertebratele inferioare încep să se dezvolte și structuri endocrine derivate din epiteliul digestiv și celomic. Ele apar tot sub influența morfogenetică a sistemului nervos — fapt demonstrat prin numeroase cercetări experimentale — avînd tendința de a se juxtapune și a se interpătrunde cu celulele paragangliонare derivate din sistemul nervos. Juxtapunerea și interpătrunderea corticosuprarenalei, derivată din epiteliul celomic, cu medulosuprarenala, derivată din creasta neurală, spre a forma complexul neuro-epitelial suprarenal, reprezintă expresia morfofuncțională a unei organizări superioare, avînd capacitatea să asigure reacții mai complete de adaptare la mediul exterior și de menținere a homeostaziei. De altfel, această interpătrundere corticomedulară are loc în cursul trecerii animalelor de la viața acvatică la cea terestră și de la mediul intern poichiloterm la cel homeoterm.

f) Evoluția filogenetică a suprarenalei ca și a celorlalte glande endocrine, demonstrează că structurile specializate în secreția internă nu constituie, în nici o fază a dezvoltării lor, un sistem închis și autonom, care ar fi capabil să funcționeze numai pe baza interrelațiilor reciproce hormonale, ci sînt continuu supuse reglării nervoase.

Afirmația că sistemul nervos joacă un rol important în formarea glandei suprarenale este întărită și prin următoarele observații ontogenetice:

α Constatarea, făcută de noi, că epiteliul celomic nu începe să prolifereze spre a forma corticosuprarenala decît după ce vine în contact cu splanchnicul, deci după ce primește impulsuri morfogenetice de la centrii nervoși superiori.

β Constatarea, făcută de numeroși cercetători, că la copiii care prezintă anencefalie sau alte malformații în dezvoltarea sistemului nervos, corticosuprarenala este foarte slab dezvoltată sau lipsește total.

γ Investigațiile experimentale, care arată că extrasele de creier potențează formarea și creșterea glandei suprarenale, iar decerebrarea determină involuția mugurelui suprarenal.

2. *Sistemul nervos joacă un rol important în dezvoltarea glandei suprarenale.* Această afirmație este susținută prin următoarele observații, făcute asupra dezvoltării ontogenetice a organului neuro-epitelial suprarenal:

a) În tot cursul vieții intrauterine, mugurele corticosuprarenal este pătruns de numeroase trunchiuri nervoase și este invadat de numeroase celule derivate din sistemul nervos, care se vor transforma în elemente paragangliонare și ganglionare. Lucrările noastre descriu etapele mai importante ale acestei juxtapuneri și interpătrunderi neuro-epiteliale.

b) Observațiile noastre microscopice ne-au permis să arătăm că încă de la embrionul de om de 45 de zile se poate pune în evidență o

inervație secretorie a zonei externe a corticalei, iar la embrionul de 3 luni se constată pătrunderea neurofibrilelor în celulele cromafine, urmată de apariția reacției histochimice, care indică o secreție importantă de adrenalină. De asemenea, noi am demonstrat că în tot cursul vieții intrauterine corticosuprarenala prezintă, histochimic și biochimic, variații importante ale cantităților intracelulare de lipide și acid ascorbic, indicînd modificări în ciclul secretor al celulelor glandulare.

c) Involuția fiziologică postnatală a zonei tranzitorii a suprarenalei de om pare a fi de asemenea supusă reglării nervoase. La anencefali și la copiii cu malformații ale sistemului nervos, această involuție nu se mai produce la timpul obișnuit.

d) După involuția zonei tranzitorii, suprarenala intră în faza de alcătuire definitivă, prin juxtapunerea corticalei și medularei. Acest proces, care durează pînă la adolescență, este supus de asemenea reglării nervoase, care intervine, printre altele, în stimularea sau inhibarea vitezei de creștere a celor două parenchimuri glandulare.

e) Structura morfofuncțională a complexului neuroepitelial suprarenal este astfel alcătuită la omul adult, încît organul glandular poate fi reglat de sistemul nervos în totalitatea sa sau pe regiuni diferite.

f) Observațiile noastre arată că arterele proprii ale medularei au dispozitive speciale de închidere a lumenului vascular, care, prin intermediul impulsurilor vasomotorii variate permit să se producă modificări separate de debit sanguin în corticală sau medulară. La granița dintre corticală și medulară noi am evidențiat existența unui baraj vascular, care tot prin intermediul variatelor impulsuri vasomotorii și secretorii, poate întrerupe circulația dintre cele două parenchimuri glandulare sau poate permite o circulație unică dinspre corticală spre medulară și invers. Noi am mai demonstrat că circulația eferentă suprarenală este reglată de sistemul nervos prin intermediul unui dispozitiv sfinctero-propulsor. Aparatele sfincteriene sînt așezate la locul de vărsare a venei centrale în vena cavă sau renală. Contracția acestor dispozitive poate determina scurgerea sîngelui încărcat cu hormoni spre celulele corticalei, spre organul adipos periglandular și spre circulația venoasă din splină, pancreas, rinichi, ficat, peretele aortei etc. Contracția musculaturii longitudinale din peretele colectorului central suprarenal, însoțită de relaxarea dispozitivelor sfincteriene, poate determina, sub influența impulsurilor nervoase, aruncarea în circulația generală a produșilor de secreție glandulară, producînd efectele unei injecții intravenoase fiziologice cu acești hormoni.

g) Lucrările noastre mai demonstrează că suprarenala de om are și două dispozitive vasculare speciale, de tipul sistemelor porte. Primul sistem de vase porte se găsește între țesutul adipos periglandular (care face parte din capsula grăsoasă a rinichiului) și zona glomerulată a corticalei. Pe baza observațiilor noastre embriologice și pe baza investigațiilor anatomo-histologice și experimentale, considerăm țesutul grăsos perisuprarenal drept un rezervor de materii prime pentru elaborarea hormonilor steroidici, iar sistemul de vase porte drept canale de mobilizare a grăsimilor spre celulele glandulare. Al doilea sistem

de vase, avînd probabil dispoziție de sistem port, se găsește situat în grosimea trunchiurilor splanchnicului și se întinde între medulosuprarenală și ganglionii plexului solar, situați în vecinătatea capsulei conjunctive a glandei. El ar putea reprezenta calea hemo-neurocrină de eliminare a secreției glandulare, permițînd trecerea directă a hormonilor și a corpusculilor coloidali în teritoriul vascular al ganglionilor plexului solar și, în special, al ganglionului semilunar.

h) Observațiile noastre microscopice ne-au mai permis să demonstrăm că pe măsură ce se produce juxtapunerea și interpătrunderea corticomedulară, la granița dintre cele două parenchimuri glandulare apar procese speciale, de tipul celor de neurocrinie celulară și coloidă. Neurocrinia celulară se traduce prin pătrunderea celulelor corticale între elementele cromafine, urmată de degenerescența fiziologică a acestor celule migratoare în contact cu elementele derivate din sistemul nervos și chiar cu trunchiurile nervoase. Neurocrinia coloidă se traduce prin elaborarea de corpusculi coloidali la granița de juxtapunere corticomedulară și prin migrarea acestor corpusculi de-a lungul vaselor medulosolare și de-a lungul trunchiurilor nervoase pînă la nivelul ganglionilor plexului solar. Nu cunoaștem încă semnificația funcțională a acestor procese de neurocrinie.

i) Investigațiile experimentale făcute de alți cercetători au arătat că sistemul nervos reglează nu numai secreția hormonală a suprarenalei, ci și cantitatea de parenchim secretor. Decorticarea, de exemplu, este urmată de atrofia corticosuprarenalei, modificările în activitatea nervoasă superioară produc variații importante în procesul de hipertrofie compensatorie al aceluiași țesut glandular, iar denervarea sinusului carotidian produce, reflex, o stimulare a zonelor germinative ale parenchimului endocrin.

3. *Sistemul nervos joacă un rol important în funcționarea glandei suprarenale.* Această concluzie este susținută pe baza următoarelor observații privind reglarea nervoasă a medulo- și corticosuprarenalei:

a) În scoarța cerebrală, hipotalamus, bulb și măduvă, s-a evidențiat existența unor centri adrenalino-secretori, nervul excito-secretor al medulosuprarenalei fiind reprezentat de către splanchnic, ale cărui fibre terminale formează cu celulele cromafine legături asemănătoare unor sinapse. Sub influența stimulilor veniți de la centrii adrenalino-secretori, celulele medularei prezintă modificări morfologice evidente, indicînd faze de elaborare, secreție și excreție a produșilor hormonali, iar biologic și biochimic s-a demonstrat că după excitarea splanchnicului crește cantitatea de adrenalină și noradrenalină din sîngele eferent suprarenal. Celula cromafină, ca și centrii nervoși, ca și nervii, prezintă fenomene de epuizare supraliminară, atunci cînd este supusă unor excitații prea puternice.

b) Căile adrenalino-secretorii constituie și calea neuro-humorală primordială în reglarea nervoasă a corticosuprarenalei. Investigațiile făcute în ultimul timp dovedesc că adrenalina este unul dintre factorii cei mai importanți ai acestei reglări nervoase. Stimulul secretor ajunge prin splanchnic pînă la nivelul celulei cromafine și produce o secreție

Scanned with OKEN Scanner

crescută de adrenalină, care continuă pe cale umorală acțiunea stimulului venit pe cale nervoasă, stimulînd direct capacitatea funcțională a celulelor corticale. În afara acestei acțiuni directe, adrenalina mai mărește consumul periferic al hormonilor corticosuprarenali, determinînd reflex o creștere a secreției corticostimulinei hipofizare; adrenalina mai poate stimula această creștere a secreției corticostimulinei hipofizare acționînd direct sau reflex asupra complexului hipotalamo-hipofizar, asupra centrilor subcorticali și, în sfîrșit, asupra scoarței cerebrale. Acțiunea reflexă a adrenalinei se produce, în mare parte, prin intermediul chemoreceptorilor intrasuprarenali. Efectele ei variază atît în funcție de cantitatea de hormon, cît și de tipul de sistem nervos și de stadiul funcțional al celulelor centrilor subcorticali și ai scoarței cerebrale.

c) Cercetările noastre experimentale au demonstrat că factorii care produc în mod reflex o creștere a secreției de adrenalină, determină tot reflex și o mărire a secreției hormonilor steroidici. Răspunsul secretor al corticosuprarenalei nu mai apare după blocajul farmacodinamic al interoreceptorilor, supuși acțiunii agresive a factorilor nocivi, după întreruperea căilor centripete ale reflexului sau după inhibiția prin somn a centrilor nervoși superiori.

d) Scoarța cerebrală reglează nu numai secreția hormonilor suprarenali, ci și metabolismul lor în organism, precum și multiplele lor acțiuni metabolice. Numeroase cercetări experimentale au demonstrat că în absența adrenalinei, acțiunile ei farmacodinamice pot fi reproduse cu ajutorul unui excitant condiționat, care a acționat un anumit timp împreună cu mediatorul simpatic. Noi am demonstrat experimental că tot prin intermediul unor legături temporare corticale se poate produce o hipersecreție de hormoni corticosuprarenali, urmată de apariția modificărilor metabolice produse de acțiunea acestor hormoni.

e) Importanța deosebită a adrenalinei ca intermediar al reglării nervoase a secreției corticosuprarenalei explică, în parte, formarea complexului neuro-epitelial suprarenal și dezvoltarea dispozitivelor vasculare speciale, descrise de noi.

f) În afara căii neuro-umorale primordiale adrenalino-secretorii, secreția corticosuprarenalei mai este reglată de sistemul nervos și prin intermediul căii neuro-umorale accesorii, hipofizo-secretorii. Impulsurile secretorii pleacă din scoarța cerebrală sau din centrii hipotalamici și merg, prin tijă, pînă la celulele lobului anterior hipofizar, care secretă corticostimulina. De aici calea nervoasă este continuată cu cea umorală pînă la celula corticosuprarenală. Este posibil ca în unele cazuri impulsul nervos să se oprească la nivelul centrilor secretori ai corticostimulinei, reprezentați de *tuber cinereum* și corpii mamilari. Acești centri ar pune în libertate un mediator chimic, care prin intermediul vaselor porte ar ajunge la celulele lobului anterior hipofizar, determinînd secreția de corticostimulină. În acest caz, calea umorală ar cuprinde doi factori stimulanți.

Scanned with OKEN Scanner

g) Prin intermediul căii neuro-umorale accesorii şi cu ajutorul corticostimulinei hipofizare, sistemul nervos reglează secreţia cortico-suprarenalei şi cu deosebire a zonei fasciculate. Această zonă ar elabora 17-hidroxicorticosteronul, care este considerat pînă la ora actuală ca reprezentînd hormonul produs în mod fiziologic de către celulele glandulare. El are aceleaşi acţiuni în metabolismul protidelor şi glucidelor ca şi corticostimulina.

h) Reglarea nervoasă a suprarenalei se face, deci, prin intermediul unor căi complexe nervoase şi neuro-humorale, un ţesut atît de important pentru menţinerea vieţii cum este corticala putînd fi influenţat prin numeroase mecanisme intermediare. Cercetătorii care nu au luat în considerare toate aceste căi complexe, toate aceste mecanisme neuro-humorale atît de variate, au făcut serioase erori ştiinţifice în interpretarea rezultatelor investigaţiilor lor clinice şi experimentale.

4. *Sistemul nervos joacă un rol important în patologia glandei suprarenale.* Această concluzie este susţinută de următoarele observaţii anatomo-clinice:

a) În bolile mintale şi neurologice există aproape în mod constant tulburări secretorii grave ale corticosuprarenalei, însoţite de cele mai multe ori de leziuni variate. În special în cursul bolilor mintale se pot evidenţia faze de hipersecreţie, de hiposecreţie şi de secreţie viciată a hormonilor corticosuprarenali, într-o strînsă relaţie cu stadiul de evoluţie al bolii şi cu felul în care se modifică în cursul acestor stadii dinamica activităţii nervoase superioare. Aşa se explică de ce, la aceşti bolnavi, întîlnim o neconcordanţă între intensitatea excitanţilor şi răspunsul secretor suprarenal, precum şi variaţii nefiziologice ale raporturilor interhormonale privind mineralcorticoizii, glucocorticoizii şi androgenii.

b) Traumatismele psihice repetate pot favoriza apariţia unor sindroame de hiperfuncţie sau insuficienţă secretorie corticosuprarenală, sindroame care au astfel şi o patogenie corticoviscerală. De asemenea, în cursul bolilor cu etiopatogenie corticoviscerală, cum ar fi boala hipertonică, noi am pus în evidenţă anumite modificări morfologice care indică o stimulare crescută a capacităţii funcţionale a suprarenalei.

c) Rolul jucat de sistemul nervos în patologia suprarenalei mai este demonstrat şi prin existenţa unor tulburări reflexe, plecate de la nivelul leziunilor existente în organul endocrin. Cazurile prezentate de noi demonstrează că un hematom intrasuprarenal sau metastaze intraglandulare pot modifica reflex tensiunea arterială sau pot determina reflex apariţia unui sindrom acut de insuficienţă glandulară. Alte cazuri menţionate de noi, în care se găsesc leziuni de scleroză în suprarenală după infiltraţii neoplazice sau limfogranulomatoase ale ganglionilor plexului solar şi ale trunchiului extraglandular al splanchnicului, dovedesc dependenţa strînsă dintre aceste leziuni şi structura morfofuncţională a centrilor nervoşi.

d) Toate aceste date anatomo-clinice, alături de cele experimentale şi morfofiziologice, dovedesc că teoriile privitoare la existenţa aşa-numitului „sindrom general de adaptare" şi a „bolilor de adaptare" nu mai pot fi susţinute în forma enunţată pînă acum. Interrelaţia hipofizo-

Scanned with OKEN Scanner

corticosuprarenală nu reprezintă în organism decît un segment limitat al căilor neurohormonale efectoare, prin mijlocirea cărora sistemul nervos reglează şi coordonează reacţiile de adaptare la mediu şi de menţinere a homeostaziei. Controlul nervos al secreţiei suprarenalei se face prin intermediul unor căi mult mai complexe şi a unor factori intermediari mult mai variaţi decît simpla interrelaţie cu hipofiza.

e) Dacă astăzi putem dovedi în mod fiziologic existenţa unei reglări nervoase a suprarenalei, reglare care face ca răspunsul glandular la stimulii cei mai variaţi să nu fie stereotip, ci în strînsă legătură cu reacţiile de adaptare-apărare ale întregului organism, acest adevăr ne ajută să demonstrăm de asemenea, că tulburări ale raporturilor cortico-subcorticale, ale dinamicii activităţii nervoase superioare pot influenţa nefiziologic funcţionarea glandei suprarenale, favorizînd apariţia sindroamelor de hiperfuncţie sau de insuficienţă glandulară. Demonstrarea existenţei unei reglări nervoase a glandei suprarenale şi a unei patogenii corticoviscerale în unele sindroame şi boli cu etiologie cortico-suprarenală, deschide noi orizonturi în profilaxia şi terapeutica acestui domeniu al patologiei.

Scanned with OKEN Scanner

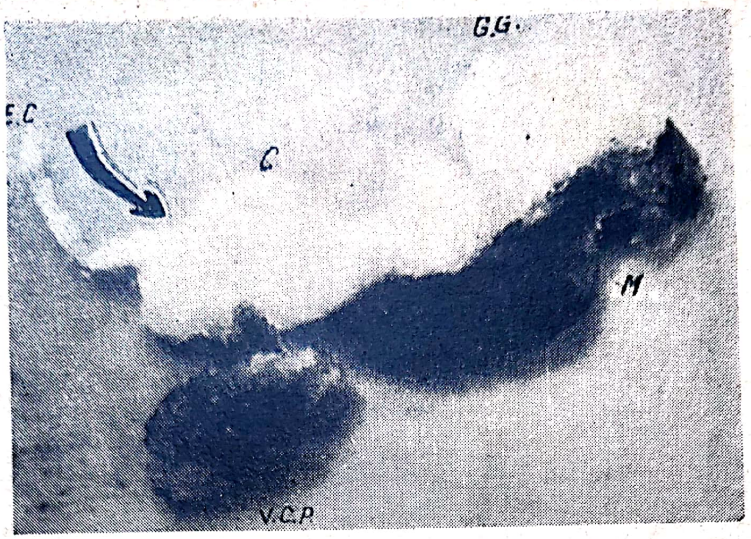


Fig. 1. — Reconstrucţie plastică a regiunii de formare a glandelor celomice (corticosuprarenala şi glandele genitale). *E. C.*, epiteliul celomic; *G. G.*, glandele genitale; *C.*, corticosuprarenala; *M.*, mezonefrosul; *V. C. P.*, vena cardinală posterioară. Se observă continuitatea morfologică dintre mugurele corticosuprarenal şi cel al glandelor genitale. Săgeata indică drumul urmat de capătul de creştere al nervului splanchnic în zona sa de contact cu epiteliul celomic. Embrion de om de 8 mm, aproximativ a 26-a — a 27-a zi a vieţii intrauterine (× 350).

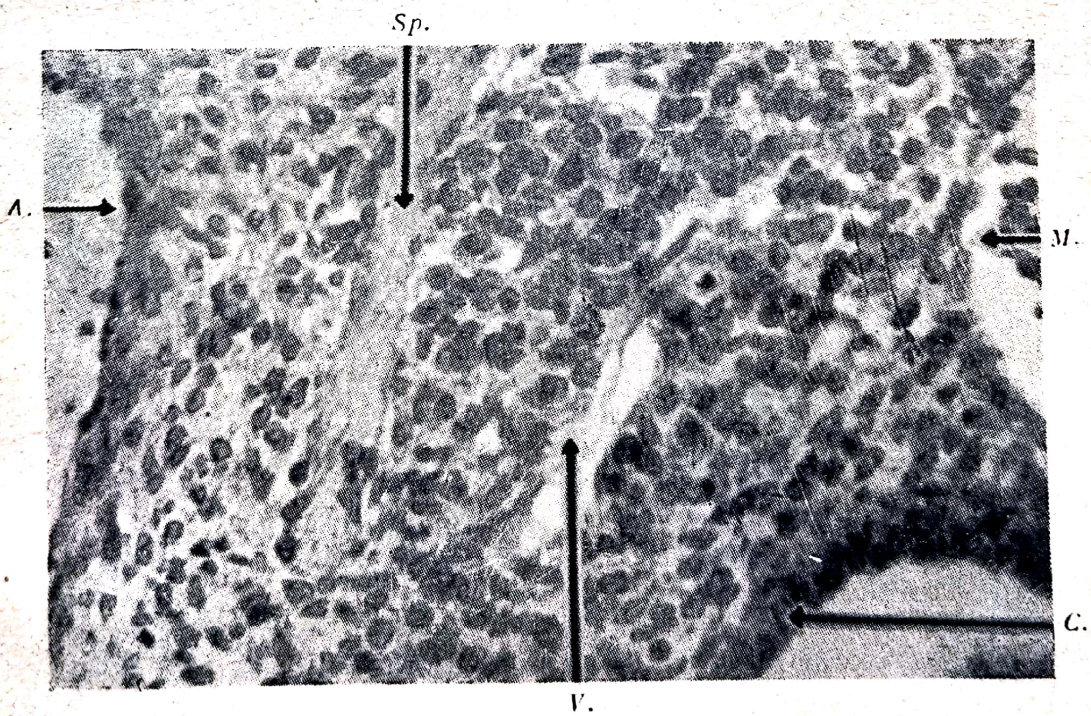


Fig. 2. — Aglomerarea celulelor formate de epiteliul celomic (*C.*) în jurul primului lumen al venei centrale a suprarenalei (*V.*) şi în contact direct cu splanchnicul (*Sp.*). Se mai observă aorta (*A.*) şi mezonefrosul (*M.*). Embrion de om de 7,5 mm aproximativ a 26-a zi a vieţii intrauterine (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

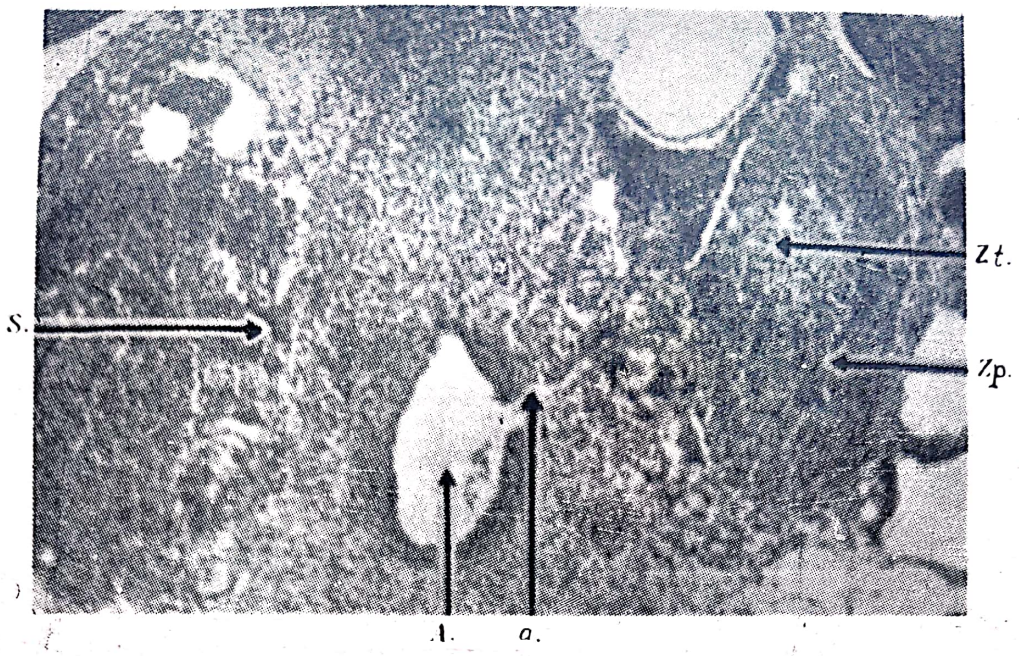


Fig. 3. — Formarea corticosuprarenalei din doi muguri; unul central, alcătuind zona tranzitorie (*Zt.*) şi unul periferic, alcătuind zona permanentă (*Zp.*). Din aortă (*A.*) se observă ieşind prima arteră corticală dreaptă (*a.*), care reprezintă cel dintîi vas aferent al glandei. Celulele nervoase (simpatogoniile) care vor forma medulara (*S.*) se găsesc aglomerate spre faţa mediocaudală a mugurelui cortical, juxtapunîndu-se parenchimului glandular. Embrion de 10 mm, aproximativ a 32-a zi a vieţii intrauterine (× 520).

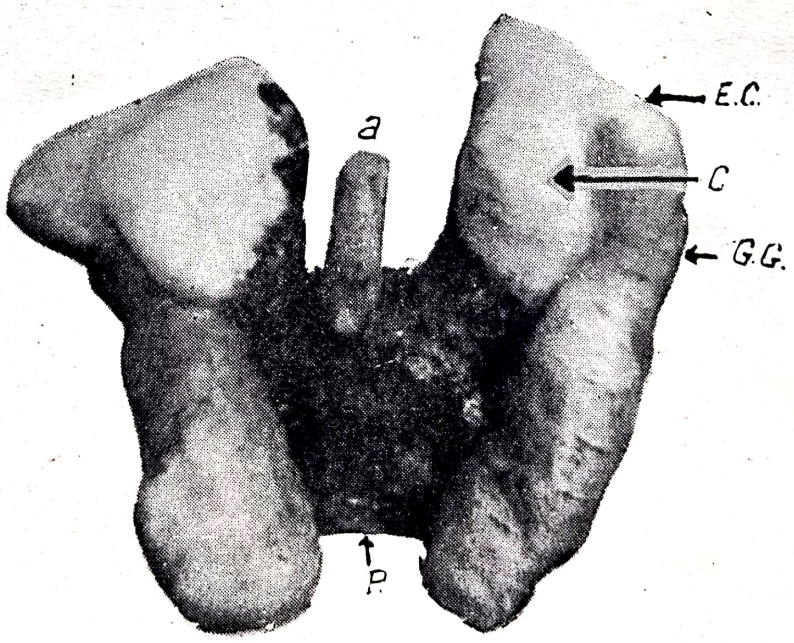


Fig. 4. — Reconstrucţia plastică a glandelor celomice la embrionul de om de 12 mm (aproximativ a 35-a zi a vieţii intrauterine). *E. C.*, epiteliu celomic; *C*, corticosuprarenala; *P.*, ţesutul paranglionar simpatic; *a*, aorta; *G. G.*, glandele genitale. Reconstrucţia este mărită de 100 de ori faţă de dimensiunile embrionului şi redusă la 1/3 în fotografie.

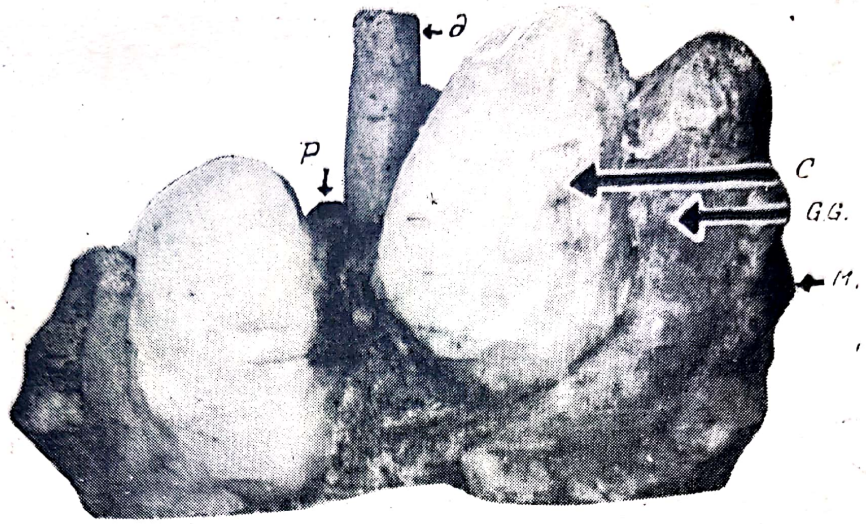


Fig. 5. — Reconstrucția plastică a glandelor celomice la embrionul de om de 15 mm (aproximativ a 40-a zi a vieții intrauterine). *C.*, corticosuprarenala; *G. G.*, glandele genitale; *M.*, mezonefrosul; *P.*, țesutul paraganglionar simpatic, *a*, aorta. Reconstrucția este făcută numai pînă la polul caudal al corticosuprarenalei. Ea este mărită de 100 de ori față de dimensiunile embrionului și redusă la 1/3 în fotografie.

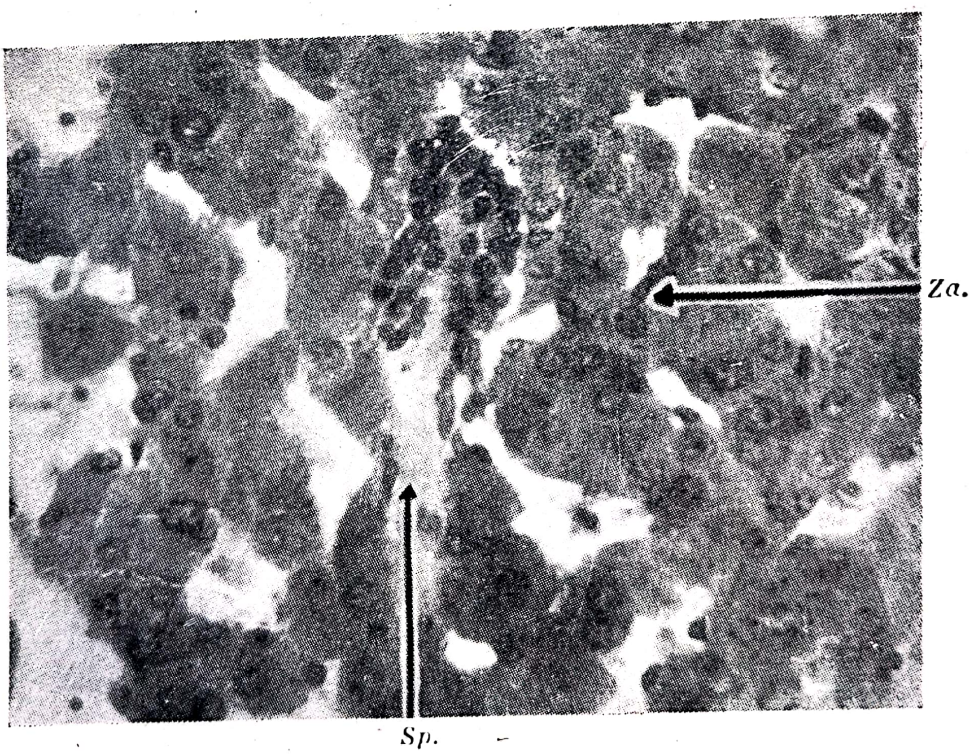


Fig. 6. — Pătrunderea intracorticală a simpatogoniilor, odată cu progresiunea mediolaterală a fibrelor preganglionare ale splanchnicului (*Sp.*). Ele alcătuiesc un cordon multinucleat, cu aspect plasmodial și sînt situate pe capătul de progresiune al nervului. De remarcat aspectul activ secretor al celulelor zonei centrale a corticalei (*Za.*), înconjurate de o bogată rețea capilaro-sinusoidală. Embrion de om de 18 mm, aproximativ a 45-a zi a vieții intrauterine (× 700).

Scanned with OKEN Scanner

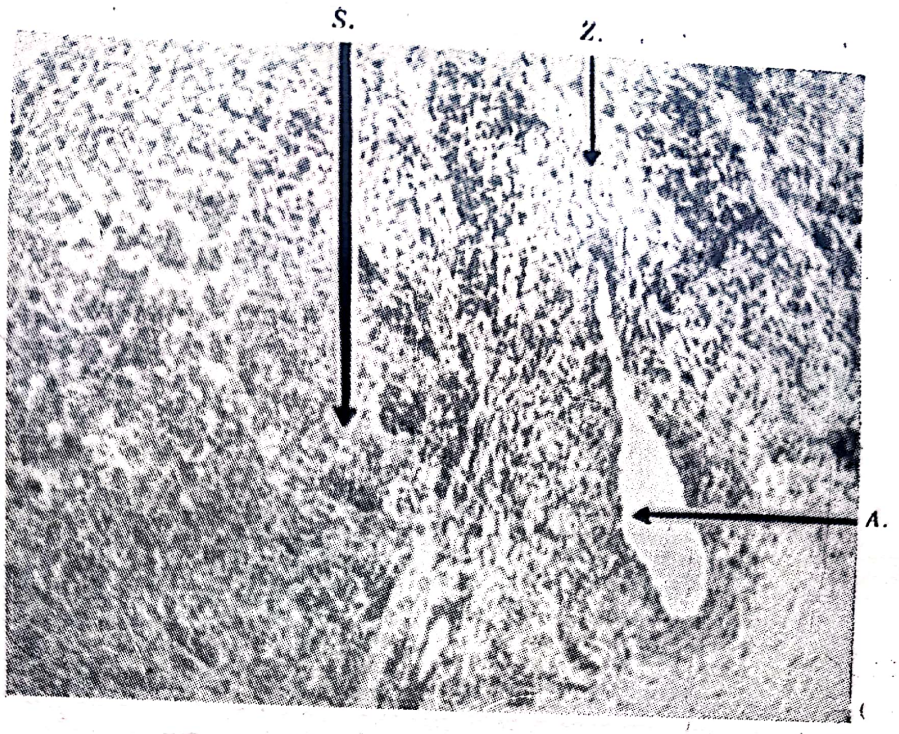


Fig. 7. — Invazia mugurelui corticosuprarenal de către simpatogoniile care vor da naştere medularei de la adult. Aceste celule (*S.*) pătrund fie de-a lungul trunchiurilor nervoase, fie independent de ele. Între cele două corticale se observă grupele de simpatogonii care alcătuiesc paraganglionul preaortic al lui Zuckerkandl (*Z.*). În *A*, aorta. De remarcat de asemenea diferenţa histologică netă între zonele centrală şi periferică ale corticosuprarenalei. Embrion de om de 18 mm, aproximativ a 45-a zi a vieţii intrauterine (× 350).

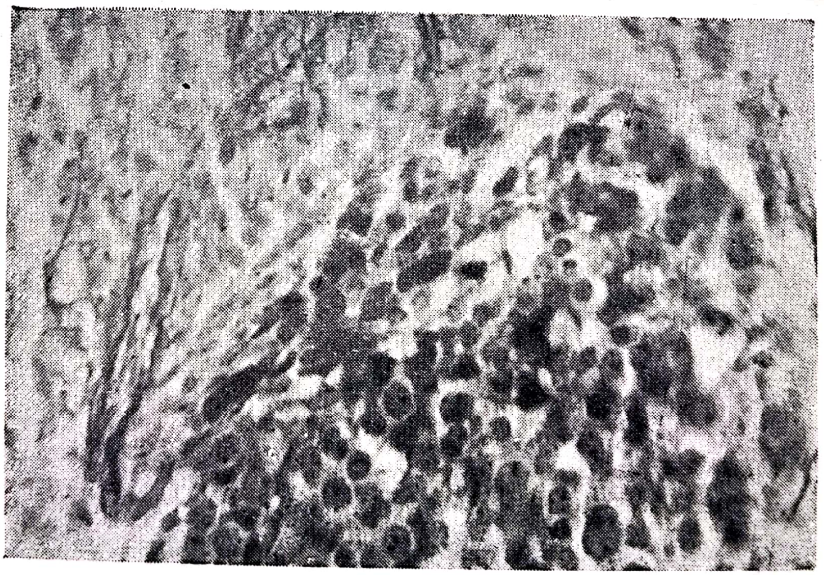


Fig. 8. — Pătrunderea neurofibrilelor în paraganglionul preaortic juxtacorticosuprarenal, prezentînd la acest nivel terminaţii peri- şi intracelulare în butoane şi cu varicozităţi. Embrion de om de 17 mm, aproximativ a 44-a—a 45-a zi a vieţii intrauterine (× 350).

Scanned with OKEN Scanner

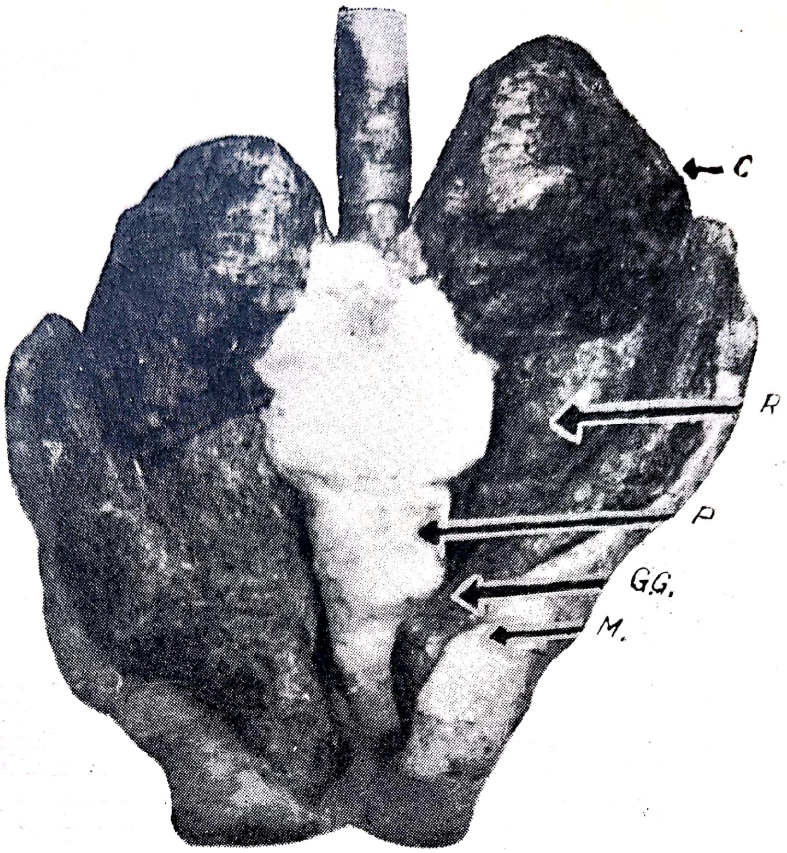


Fig. 9. — Reconstrucţia plastică a glandelor celomice la embrionul de om de 18 mm (aproximativ a 45-a zi a vieţii intrauterine). *C*, corticosuprarenala; *M.*, mezonefrosul; *G. G.*, glanda genitală; *R.*, metanefrosul; *P.*, masa paraganglionară preaortică. Reconstrucţia este mărită de 100 de ori faţă de dimensiunile embrionului şi redusă la 1/3 în fotografie.

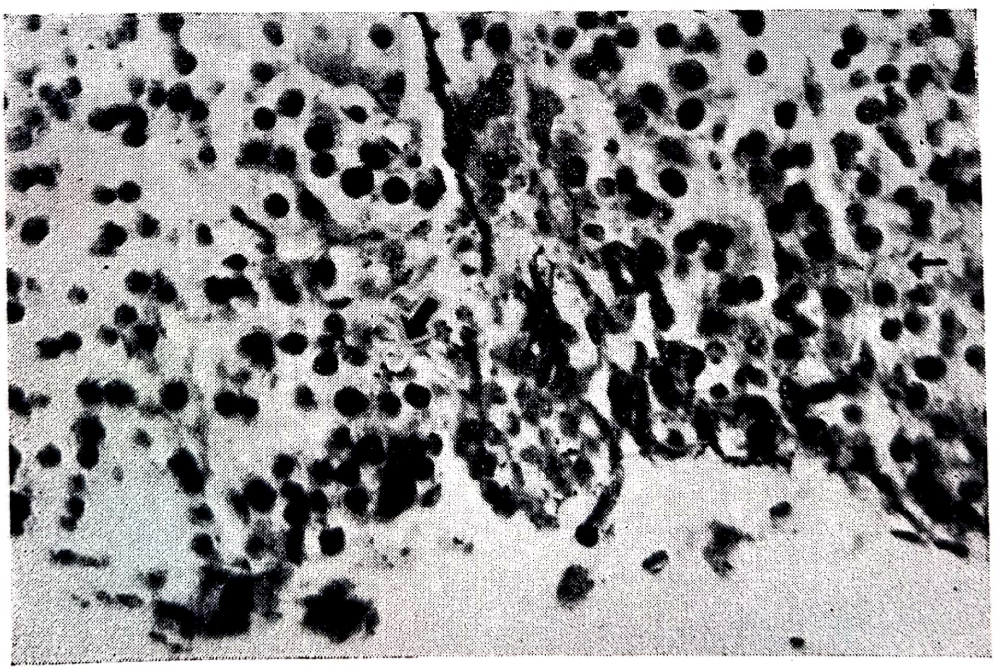


Fig. 10. — Fibre nervoase proprii ale zonei periferice-permanente a corticalei, terminîndu-se în anse pericelulare în jurul celulelor glandulare ce vor forma corticosuprarenala de la adult. Se văd de asemenea terminaţii libere pericelulare. Nervii glandulari nu au nici un raport cu vasele. Embrion de om de 18 mm., aproximativ în a 45-a zi a vieţii intrauterine (× 320).

Scanned with OKEN Scanner

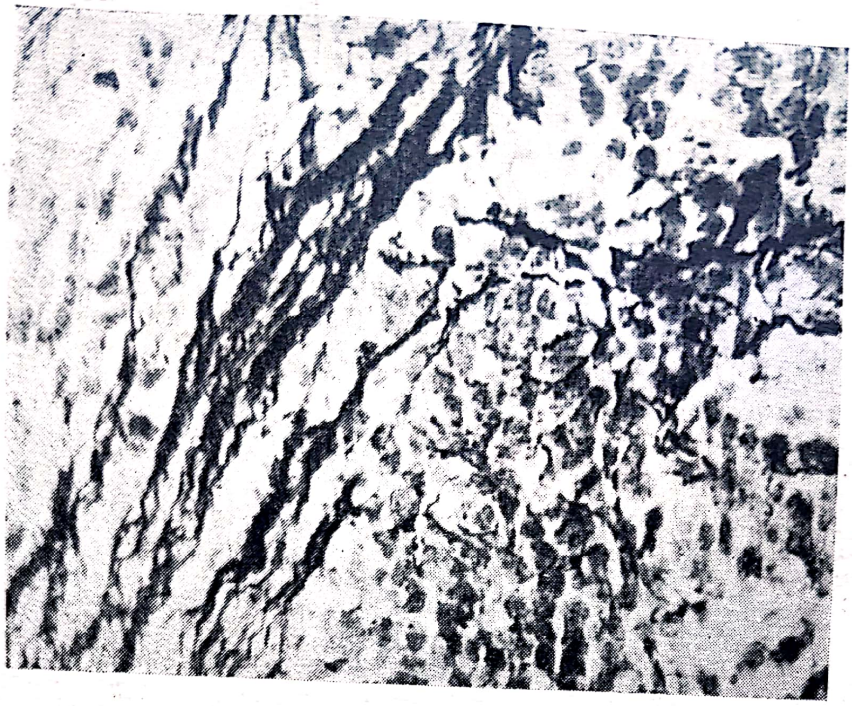


Fig. 11. — Apariţia unei reţele nervoase cu neurofibrile, care se sfîrşesc prin varicozităţi şi butoane în protoplasma celulelor paraganglionare intracorticale. Embrion de om de 30 mm, la sfîrşitul lunii a 3-a a vieţii intrauterine (× 320).

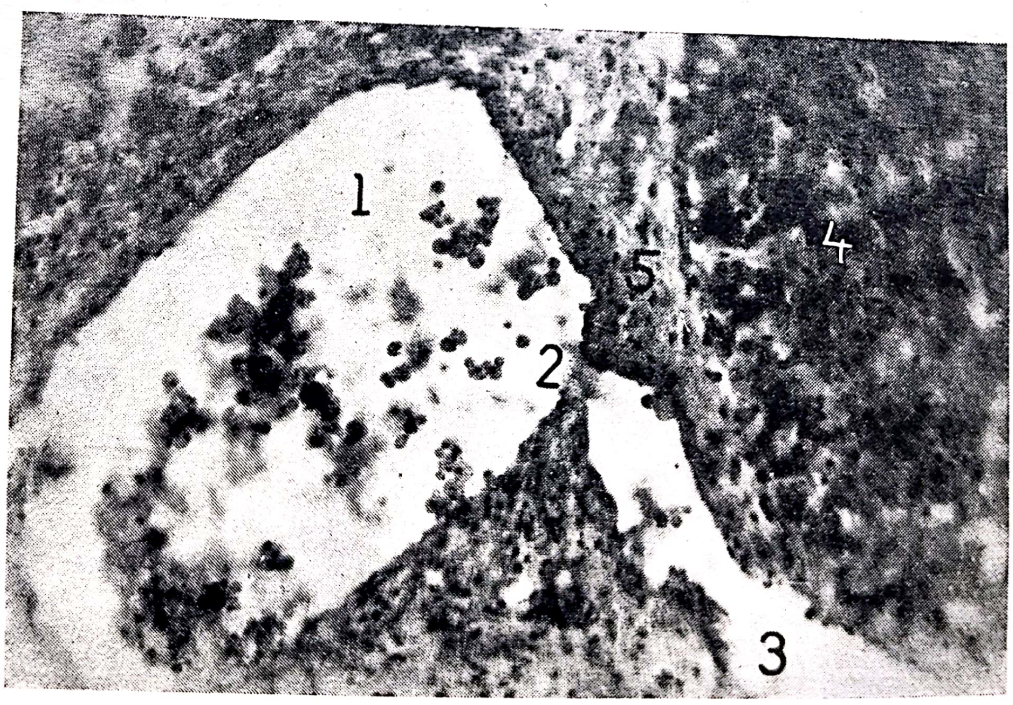


Fig. 12. — La nivelul locului de vărsare a venei corticale dreaptă (3) în vena cavă inferioară (1) se dezvoltă, la sfîrşitul stadiului embrionar, o îngroşare locală a ţesutului conjunctiv (2); la adult, în acest loc, se va forma dispozitivul sfincterian al căilor eferente; (4) ficatul; (5) capsula ficatului. Embrion de om de 30 mm, la sfîrşitul lunii a 3-a a vieţii intrauterine (× 440).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 13.— Ramură arterială perforantă a medularei, satelită a unei ramuri preganglionare a splanchnicului şi înconjurată, de-a lungul traiectului intracortical, de o capsulă conjunctivă groasă (× 320).

Fig. 14. — Dispozitiv de închidere a lumenului arterelor perforante ale medularei. El este format din celule epitelioide şi din îngroşări ale endarterei, la nivelul la care se găsesc celulele susmenţionate (× 500).

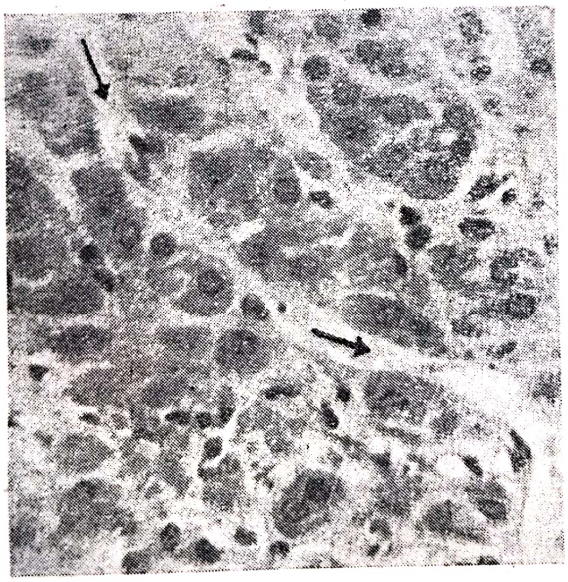


Fig. 15. — Vas de legătură între corticală şi medulară, alcătuit dintr-un perete simplu, fibro-endotelial şi mărginit de numeroase celule glandulare din corticală şi medulară (× 580).

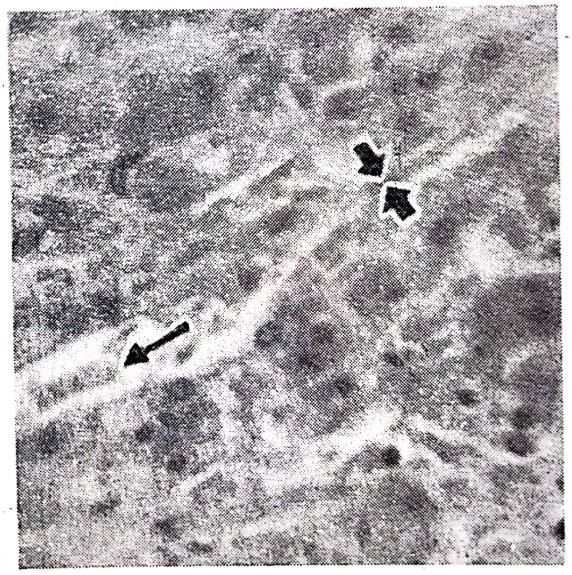


Fig. 16. — Alt vas intercorticomedular, care prezintă o strangulaţie la nivelul graniţei corticomedulare (indicată de săgeţi), întrerupînd circulaţia intraglandulară (× 580).

Scanned with OKEN Scanner

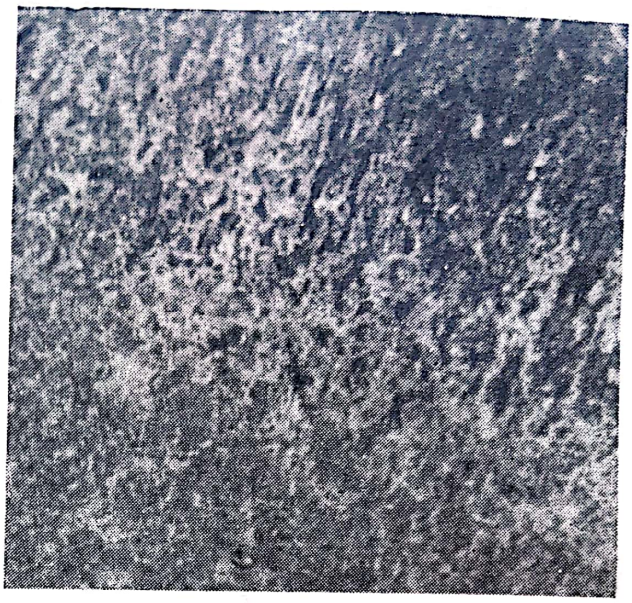


Fig. 17. — Stază fiziologică în corticală, în timp ce sinusurile medularei sînt libere. Staza se opreşte exact la linia de juxtapunere corticomedulară, unde există barajul vascular (× 230).

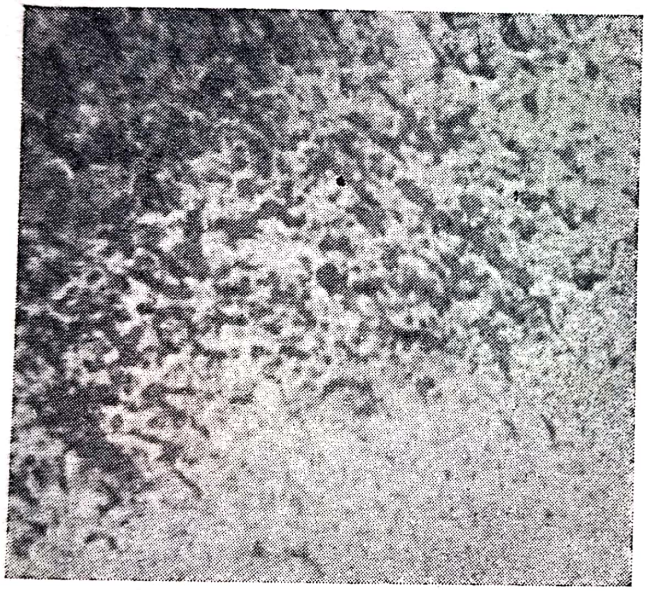


Fig. 18. — Alt aspect al stazei fiziologice din corticală, care se opreşte exact la graniţa corticomedulară unde se află barajul vascular descris de noi (× 230).

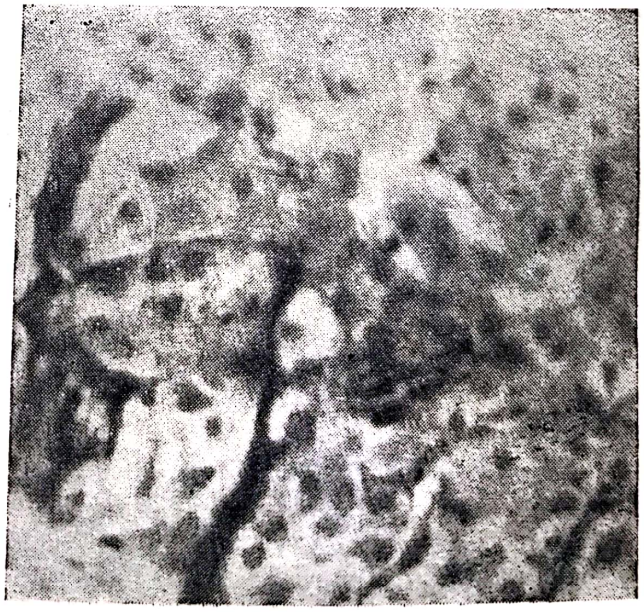


Fig. 19. — Masa gelatinoasă conţinînd drept colorant albastrul de Berlin, injectată, în vena centrală a suprarenalei, nu poate trece în sinusurile venoase ale corticalei, barajul vascular prezentînd o contracţie a vaselor sale la graniţa corticomedulară (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

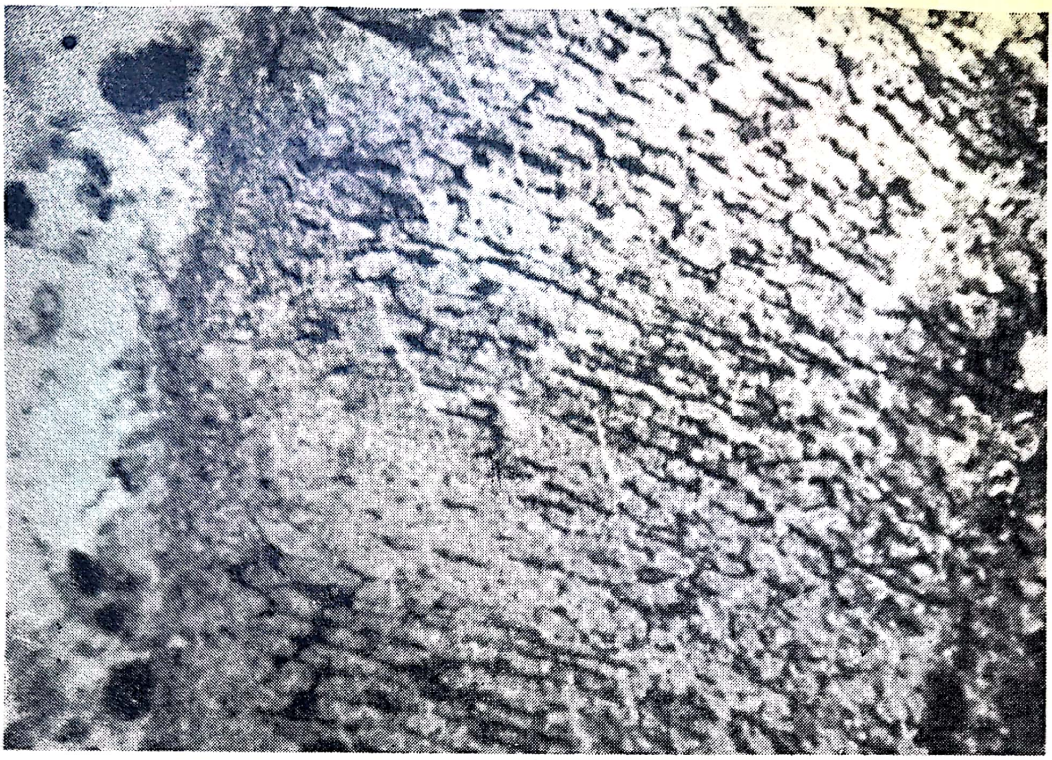


Fig. 20. — Substanţa colorantă injectată în vena centrală a suprarenalei trece rapid în parenchimul cortical şi de acolo, prin venele capsulare, în teritoriul vascular al organului adipos perisuprarenal. Această trecere este posibilă numai dacă barajul corticomedular este permeabil (× 160).

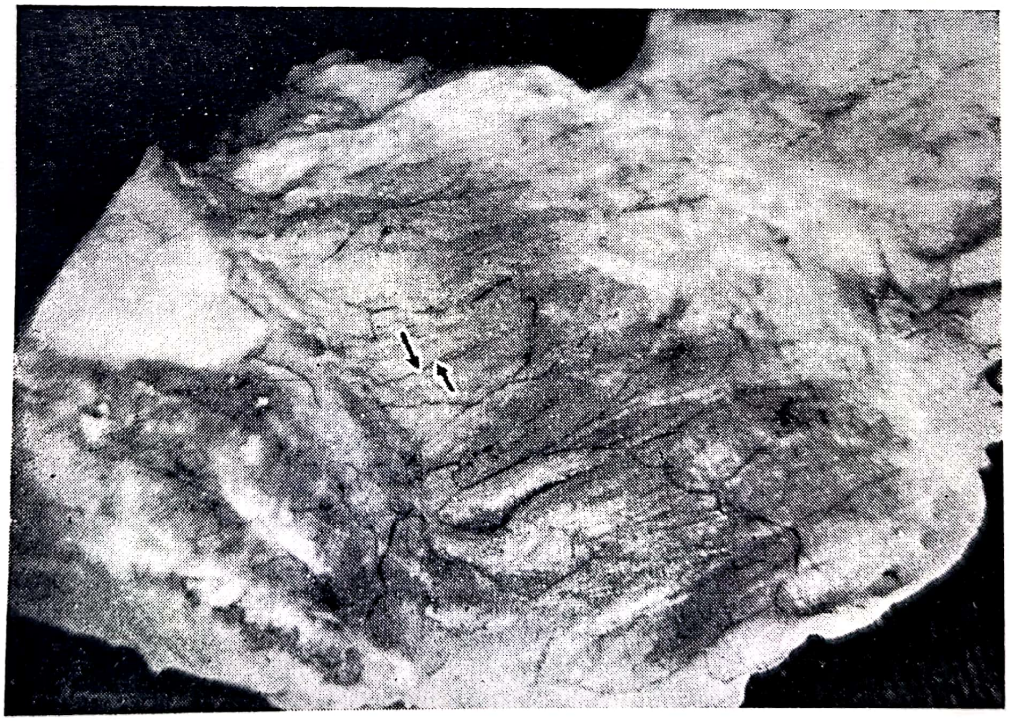


Fig. 21. — Circulaţia dintre corticosuprarenală şi organul adipos periglandular, după injecţia în vena centrală a unei mase de colorant cu albastru de Berlin. Săgeţile indică vasele de tip port adiposo-corticale, care se capilarizează atît în ţesutul adipos, cît şi în parenchimul glandular suprarenal (mărire cu lupa, de aproximativ 1,5 ori).

Scanned with OKEN Scanner

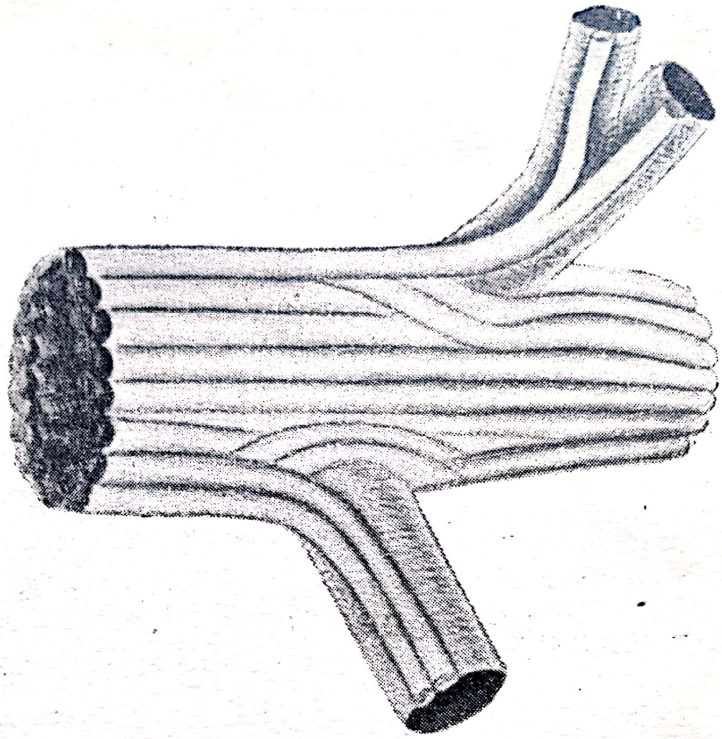


Fig. 22. — Desen după reconstrucţia plastică a coloanelor musculare longitudinale ale venei centrale a suprarenalei de om, coloane care alcătuiesc dispozitivul propulsor al vasului. Secţiunile seriate au fost făcute în 1/3 medie a organului endocrin. Se poate vedea cum manşonul muscular înconjoară complet lumenul venei în regiunea hilului, apoi coloanele izolate sau grupate se separă, urcînd în lungul ramurilor de origine ale vasului (× 30).

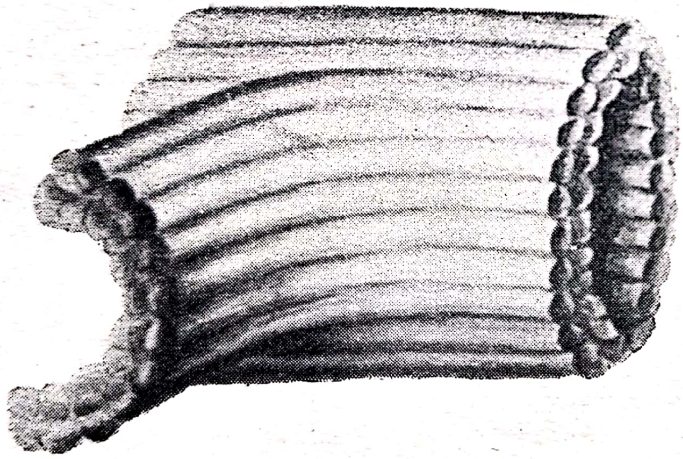
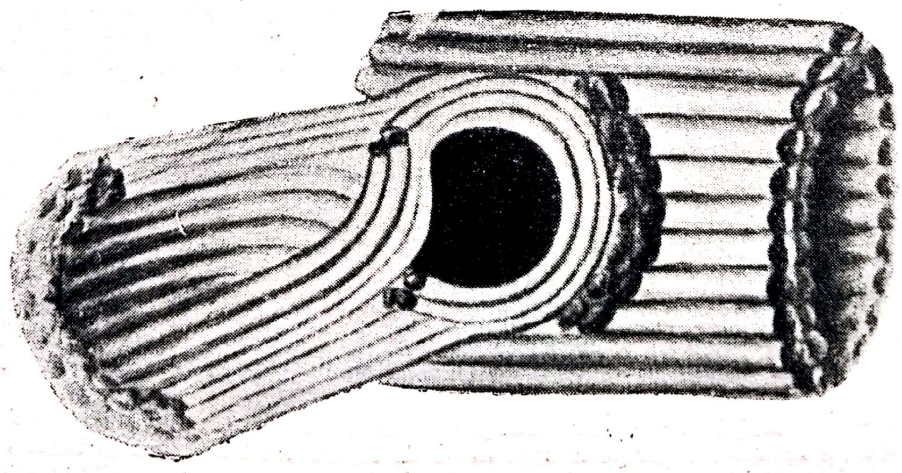


Fig. 23. — Reconstrucţia plastică după regiunea de confluenţă suprareno-cavă. Sus: se observă cum coloanele musculare care se găsesc pe faţa cranială a venei centrale sînt toate longitudinale şi continuă aceleaşi formaţiuni contractile ale venei cave inferioare. Jos: se observă cum coloanele musculare, care se găsesc pe faţa caudală a venei centrale, se încrucişează în jurul zonei de confluenţă, urmînd un traiect helicoidal şi alcătuind dispozitivul sfincterian (× 30).



Scanned with OKEN Scanner

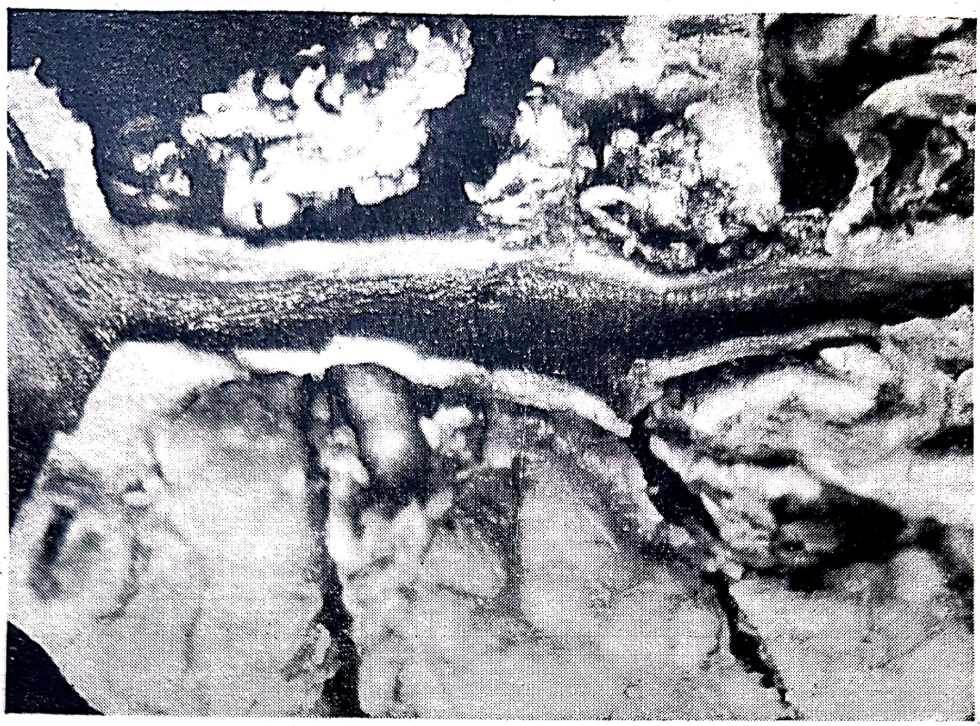


Fig. 24. — Vena centrală a suprarenalei stîngi de om, mărită de 1,5 ori cu ajutorul lupei. Se observă relieful coloanelor musculare longitudinale, în special în segmentul extrasuprarenal al vasului, pînă la vărsarea în vena renală. De asemenea, e vizibilă îngroşarea peretelui venos la nivelul zonei de confluenţă cu renala, acolo unde există dispozitivul sfincterian.

Fig. 25. — Regiunea de confluenţă între vena centrală a suprarenalei şi vena cavă inferioară. Se remarcă lungimea considerabilă a coloanelor musculare ale aparatului sfincterian, celulele acestor coloane măsurînd pînă la 500 microni (×230).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 26. — Trunchi nervos ajuns la graniţa corticomedulară şi parţial pătruns în zona juxtacorticală a ţesutului cromafin. Se vede cu claritate vasul medulosolar în grosimea trunchiului nervos, iar în vecinătatea lui apare un sinus al medularei cu care vasul intranervos va intra în comunicare (× 230).

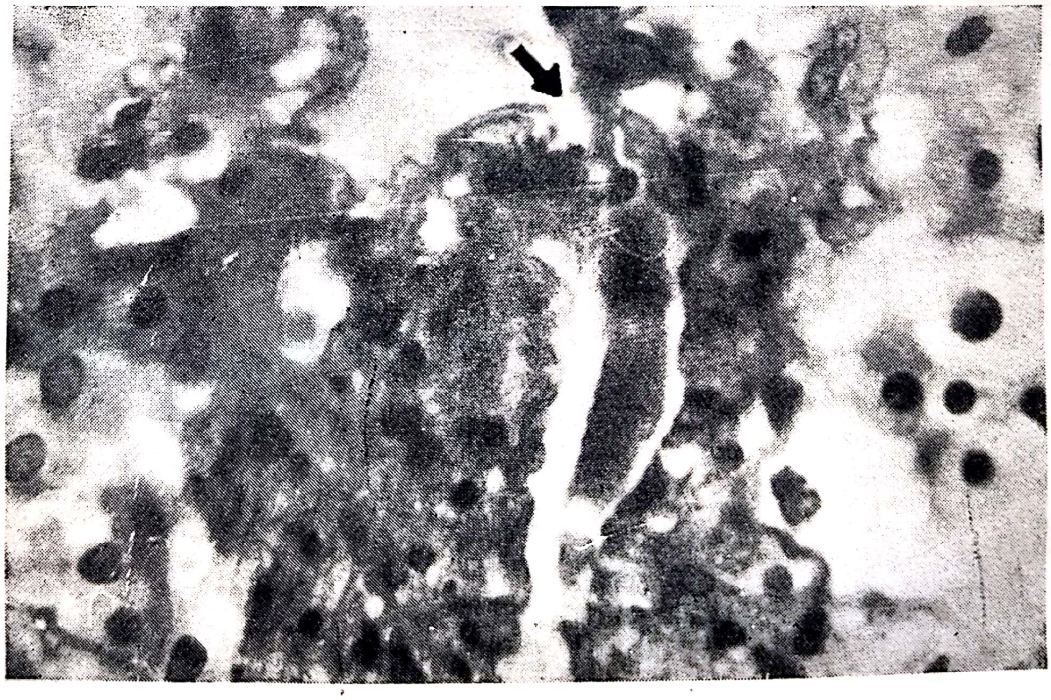


Fig. 27. — Trunchi nervos străbătut de un vas central care face parte din circulaţia medulosolară. Se observă continuitatea anatomică dintre acest vas intranervos şi sinusurile medularei. De asemenea, se mai observă o mare cantitate de coloid în lumenul vasului intranervos. Suprarenală de om, secţiuni seriate, acelaşi caz ca şi în fig. 26 (× 350).

Scanned with OKEN Scanner

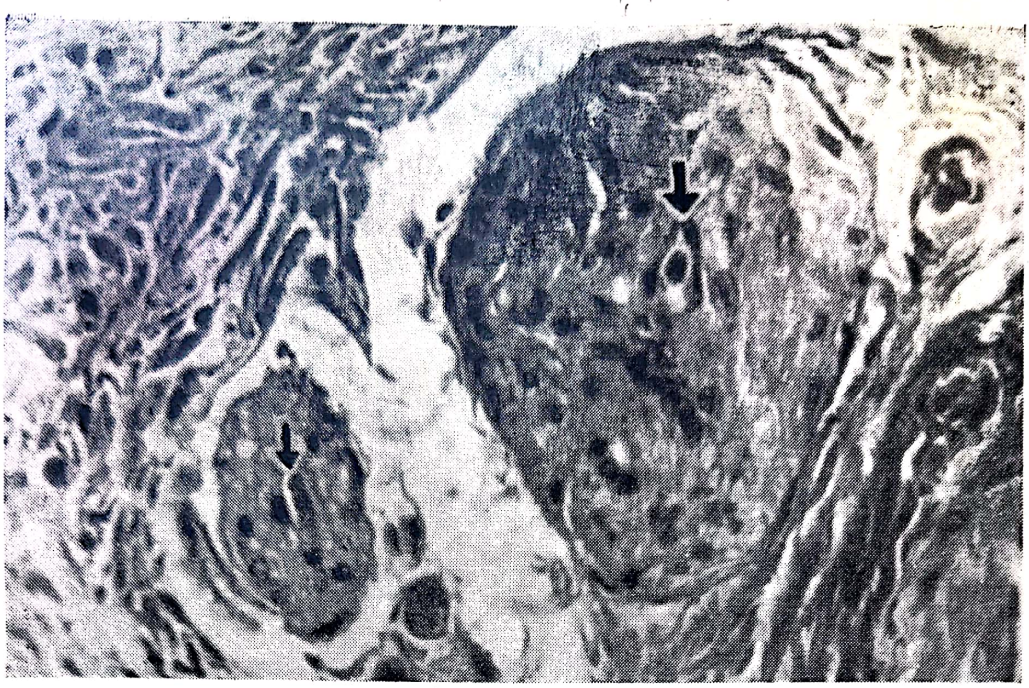


Fig. 28. — Traiectul extraglandular al nervilor cu vase medulosolare. Se văd astfel de vase în două trunchiuri nervoase la nivelul capsulei conjunctive a suprarenalei. Peretele lor este fibro-endotelial, iar în lumen apar hematii şi corpusculi coloidali. Suprarenală de om (× 230).

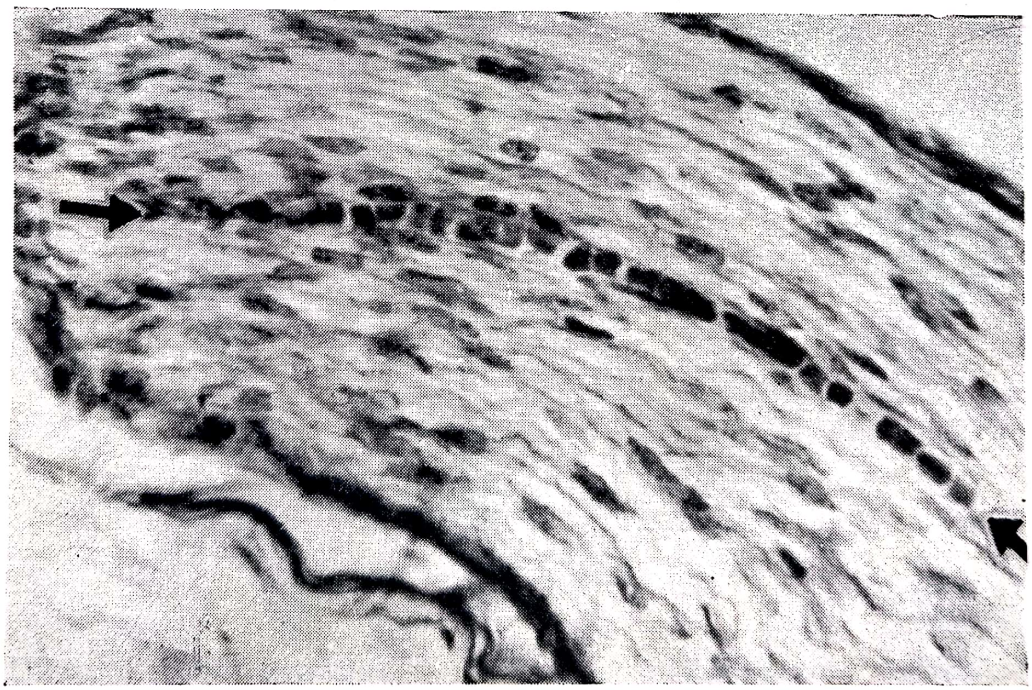


Fig. 29. — Poziţia intranervoasă a vaselor de comunicare între medulosuprarenală şi plexul solar (ganglionul semilunar). În lumenul vasului apar corpusculi coloidali şi hematii. Vasul nu dă nici o colaterală spre *vasa nervorum*, nici nu părăseşte poziţia sa centrală în grosimea trunchiului nervos. Suprarenală de om, secţiuni seriate (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

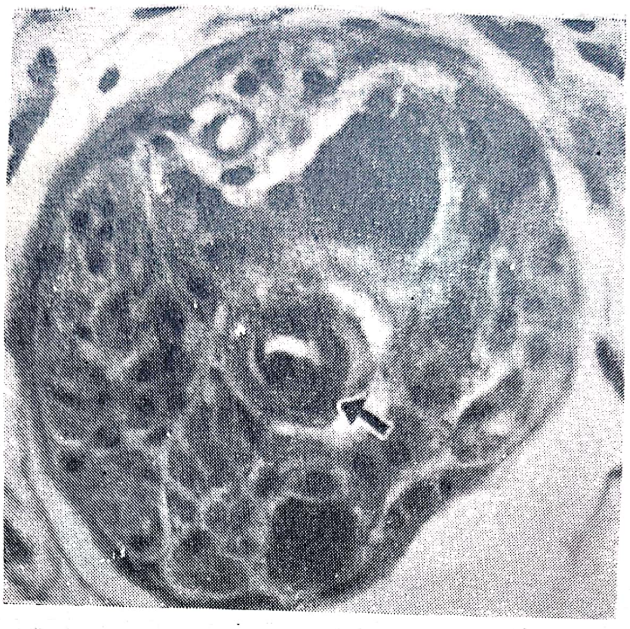


Fig. 30. — Ramură a splanchnicului, în regiunea hilului suprarenalei. Vasul medulosolar se găsește în centrul nervului, cu coloid în lumen (× 230).

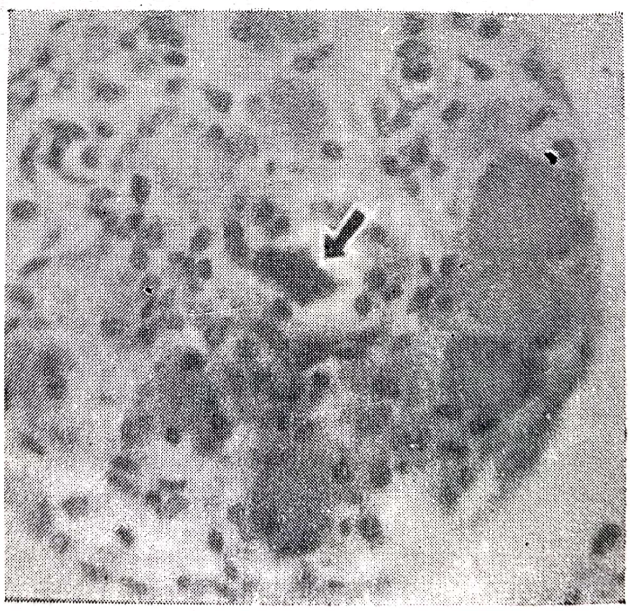


Fig. 31. — Microganglion simpatic juxtasuprarenal, situat în hilul organului endocrin. Vasul medulosolar se găsește în centrul lui și conține coloid în lumen (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

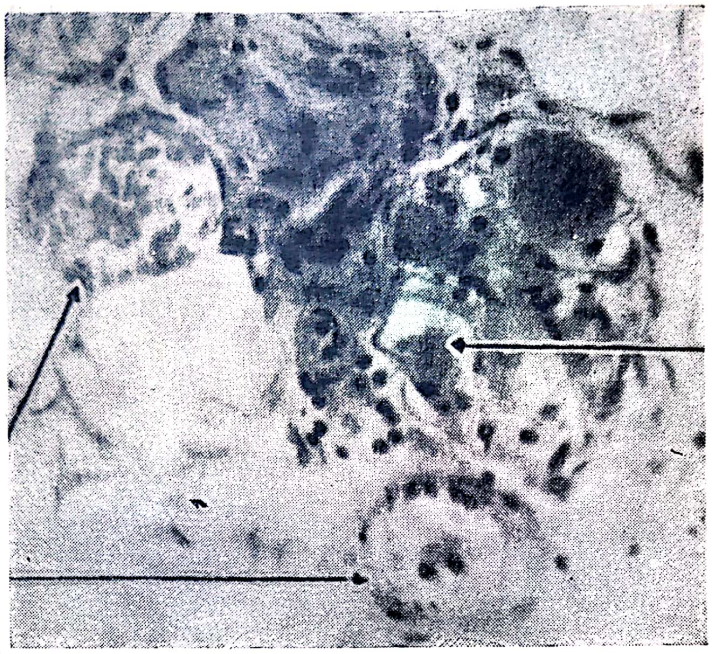


Fig. 32. — Ganglion aparţinînd plexului solar, situat între suprarenală şi ganglionul semilunar. În centrul lui apare vasul medulosolar cu coloid în lumen (*v. p.*), iar la periferie, vasele proprii ale ganglionului (*v. g.*); (× 230).

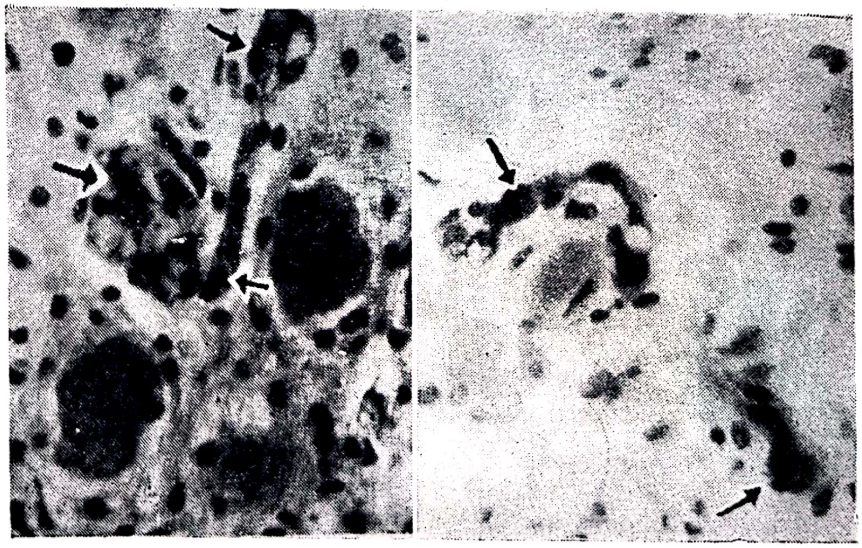


Fig. 33. — Zona de capilarizare a vaselor medulosolare în ganglionul semilunar. Săgeţile indică masa de colorant care a pătruns pînă la acest nivel după ce a fost injectată în vena centrală a suprarenalei (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

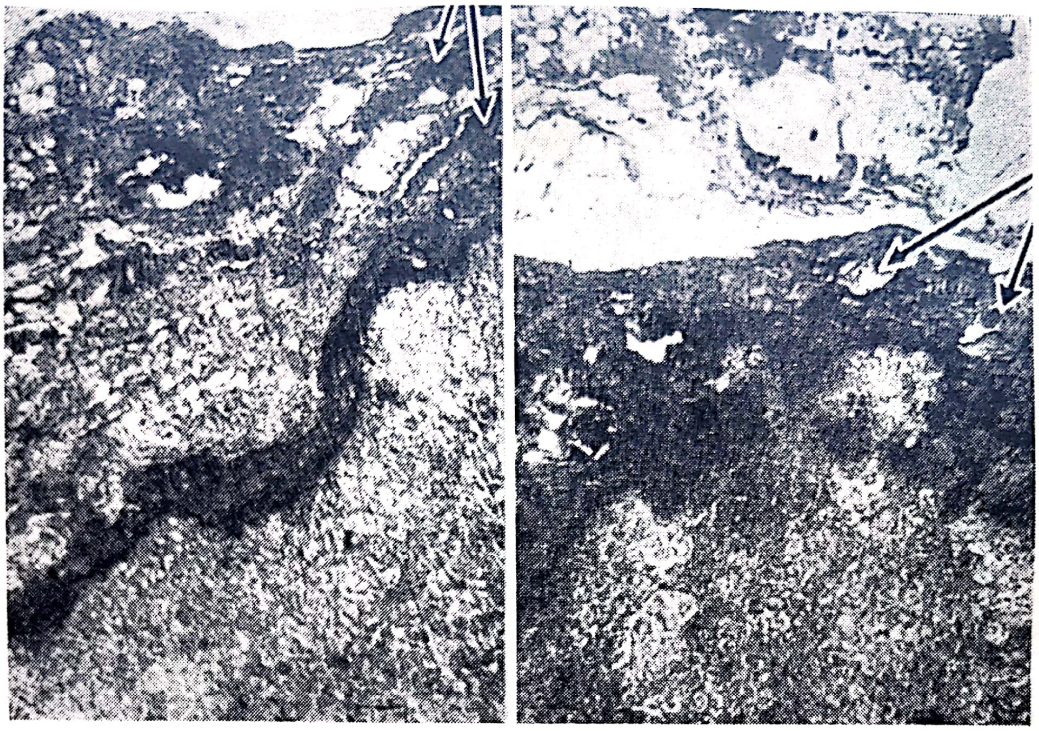


Fig. 34. — Segmentul terminal intraglandular a două vase de tip-port adiposo-corticale. În stînga săgeţile arată cele două venule pătrunzînd într-o corticală accesorie, aparent despărţită de suprarenală prin capsula conjunctivă a glandei. În dreapta, la o distanţă de 124 microni, se vede continuitatea morfologică între corticala accesorie şi parenchimul corticosuprarenal. Săgeţile indică cele două vase de tip-port, care sînt prinse în grosimea capsulei conjunctive. Suprarenală de om (× 156).

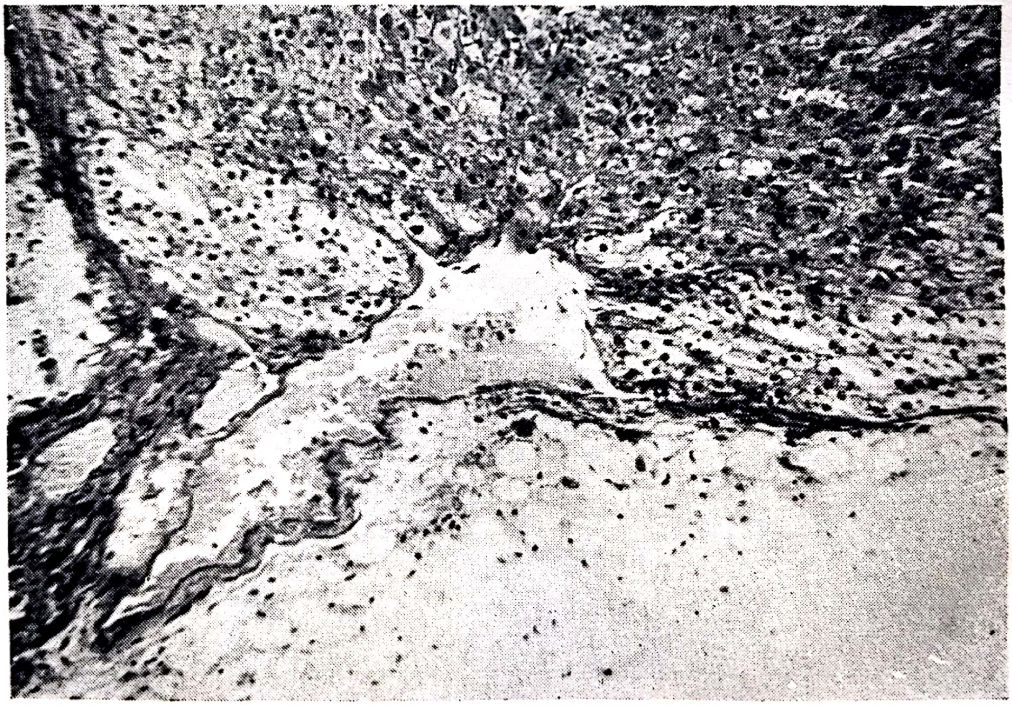


Fig. 35. — Zonă de capilarizare, la nivelul unei corticale accesorii, a unei venule de tip port a cărei imagine macroscopică este indicată de săgeţile din fig. 21. Secţiunile seriate demonstrează că şi această corticală accesorie este în continuitate morfologică cu parenchimul corticosuprarenal. Suprarenală de om (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

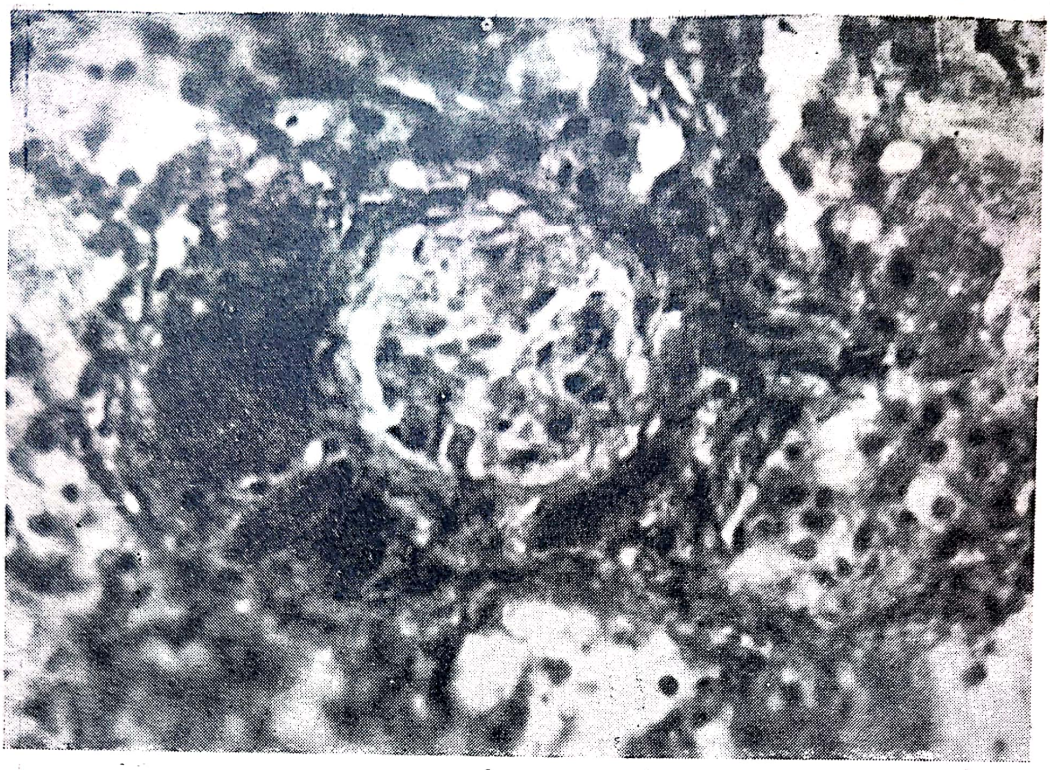


Fig. 36. — Trunchi nervos intramedular prezentînd o bogată musculatură în jurul său. Această musculatură este dispusă în coloane discontinue şi înconjoară nervul în lung, sub forma unui traiect helicoidal (× 230).

Fig. 37. — Grupe de celule musculare, înfăşurînd mai multe trunchiuri nervoase la nivelul parenchimului medularei. Nu se observă nici un vas mai mare în apropierea nervilor (× 160).

Scanned with OKEN Scanner

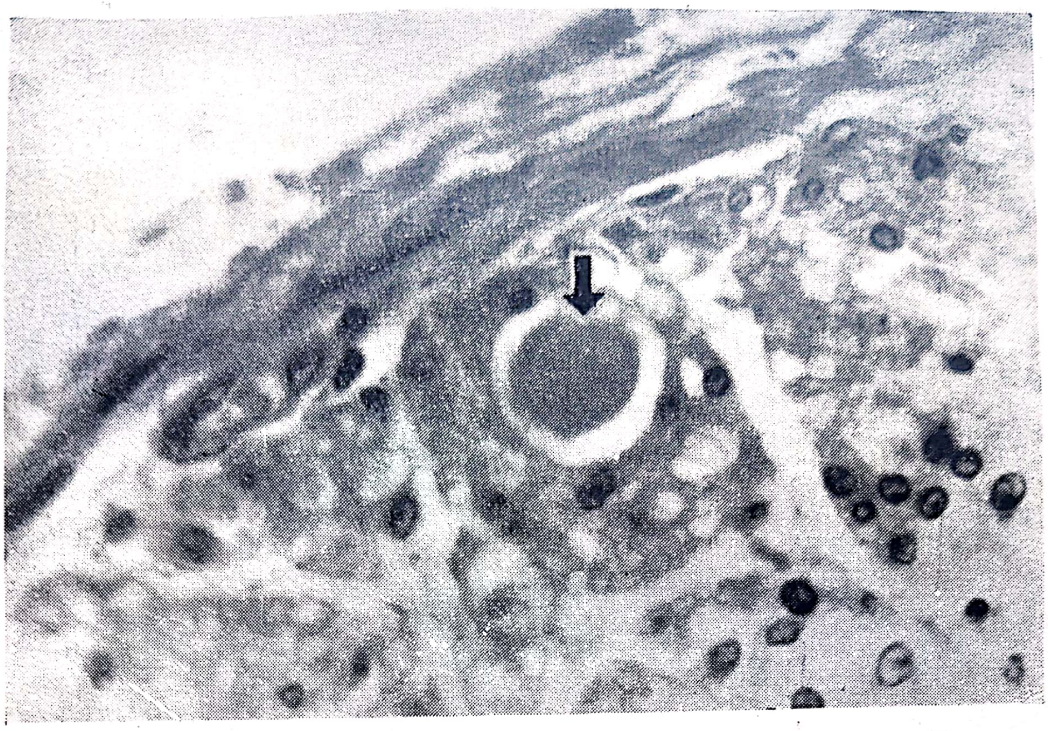


Fig. 38. — Ramură a splanchnicului, în regiunea hilului suprarenalei. Se observă pe secţiunea microscopică, o imagine de neurocrinie coloidă, realizată prin trecerea corpusculilor coloidali, formaţi în regiunea de contact cortico-medulară, în ţesutul neuro-nevroglic. Suprarenală de om (× 360).

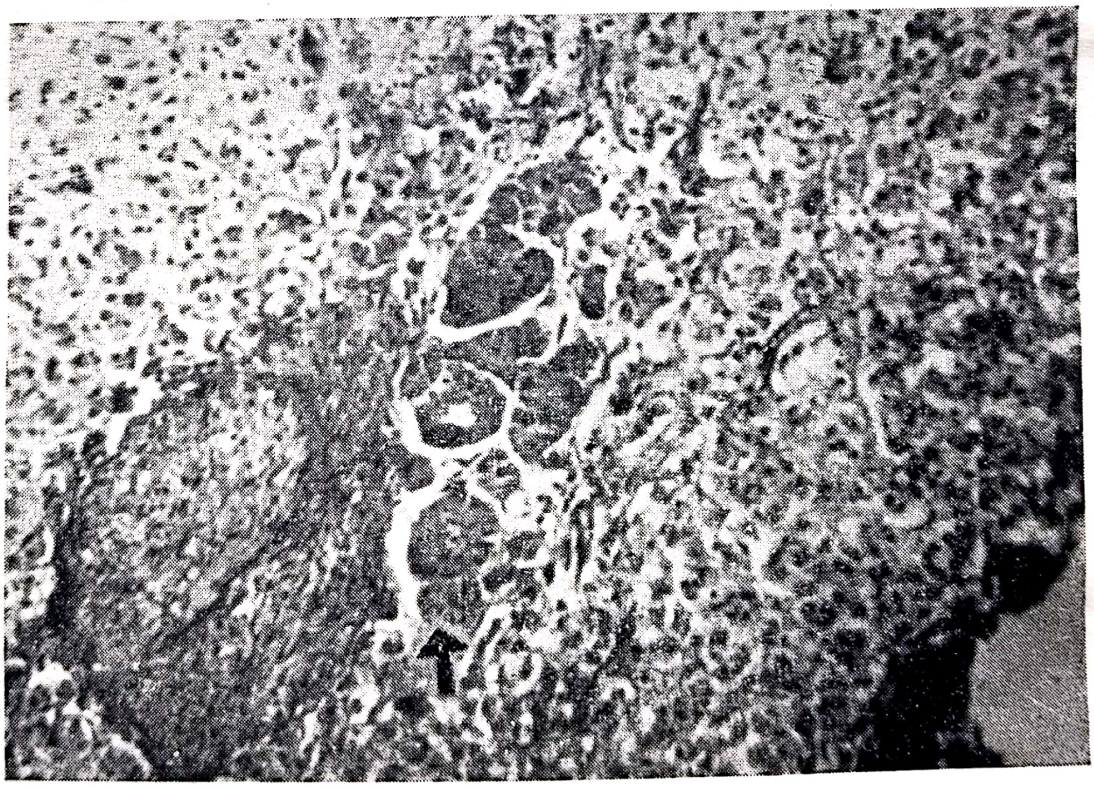


Fig. 39. — Neurocrinie celulară la nivelul medulosuprarenalei de om. Celulele corticale pătrunse în parenchimul paraganglionar se îndreaptă spre trunchiurile nervoase şi se juxtapun lor, apoi suferă un proces de degenerescenţă fiziologică, ca o secreţie holocrină (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

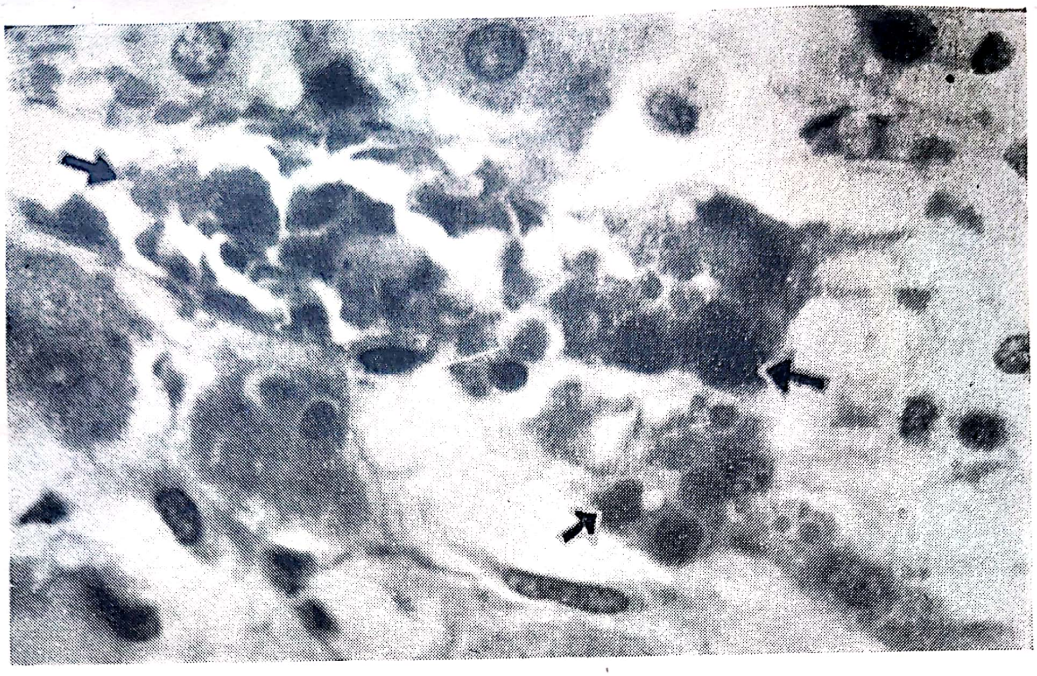


Fig. 40. — Neurocrinie coloidă la nivelul zonei de juxtapunere și intrepătrundere corticomedulară. Masele compacte de hematii, aglomerate în sinusurile cortico-medulare, se desprind în fragmente, care sînt înglobate de celulele endoteliale ale vaselor sanguine și transformate în corpusculi coloidali. Suprarenală de om (× 680).

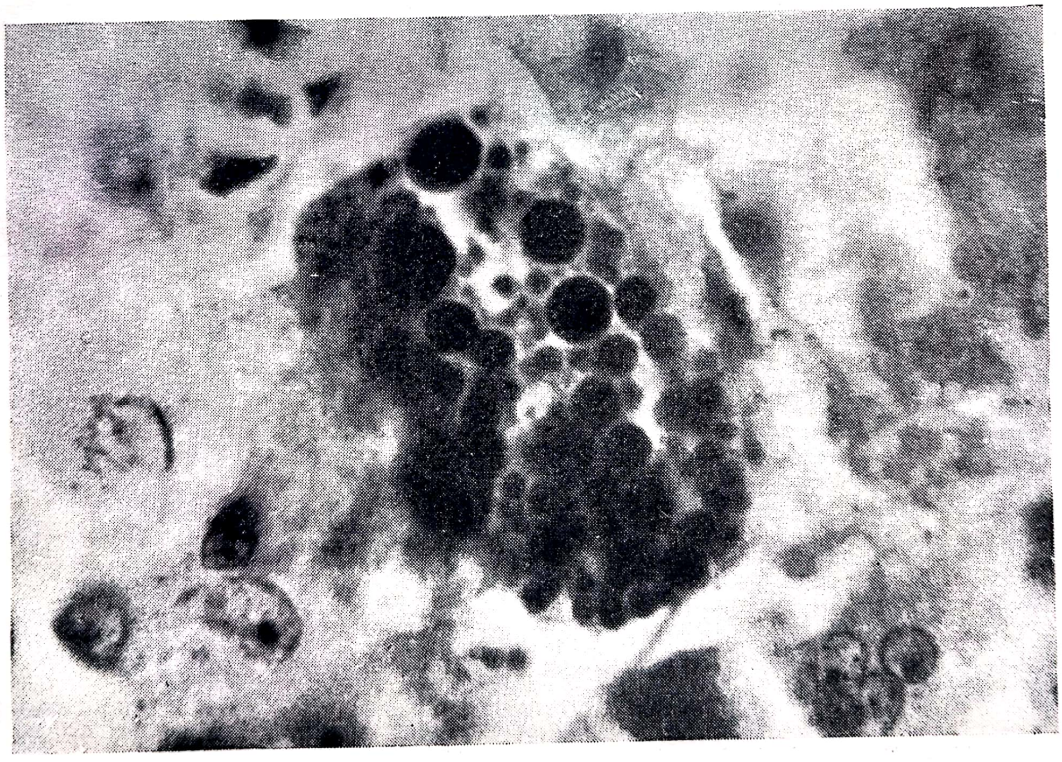


Fig. 41. — Elaborarea de corpusculi hialini de către celulele zonei externe a medularei, celule situate la granița de juxtapunere și intrepătrundere corticomedulară. Suprarenală de om (× 780).

Scanned with OKEN Scanner

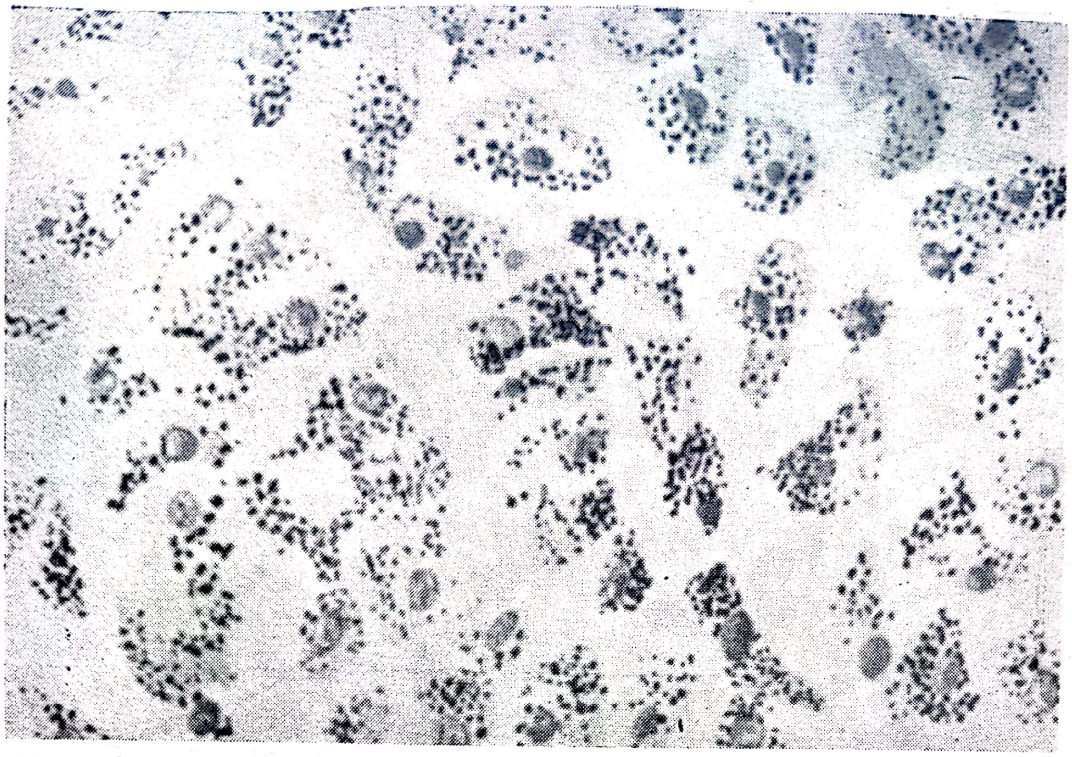


Fig. 42. — Reacţia histochimică a acidului ascorbic în suprarenala unui iepure supus la 28 de inhalaţii cu fum de tutun şi sacrificat la 24 de ore de la ultima inhalaţie. Se observă o cantitate medie de acid ascorbic în celulele corticalei, după numărul precipitatelor granulare de nitrat de argint (× 480).

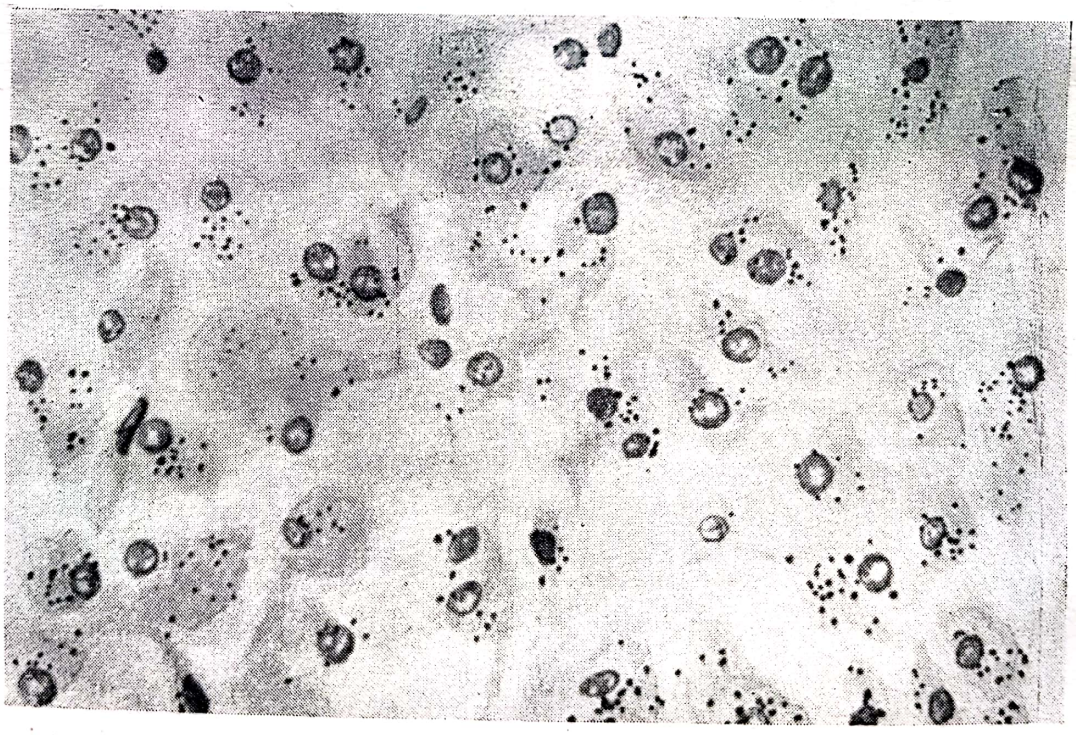


Fig. 43. — Reacţia histochimică a acidului ascorbic în suprarenala unui iepure supus la 28 de asocieri între un excitant auditiv şi inhalarea de fum de tutun şi sacrificat în a 29-a zi, la 40 de minute după acţiunea excitantului condiţionat indiferent (sonoria de ceas deşteptător). Se remarcă o cantitate foarte redusă de granule intracelulare de acid ascorbic, indicînd o secreţie reflex-condiţionată a hormonilor corticosuprarenali (× 480).

Scanned with OKEN Scanner

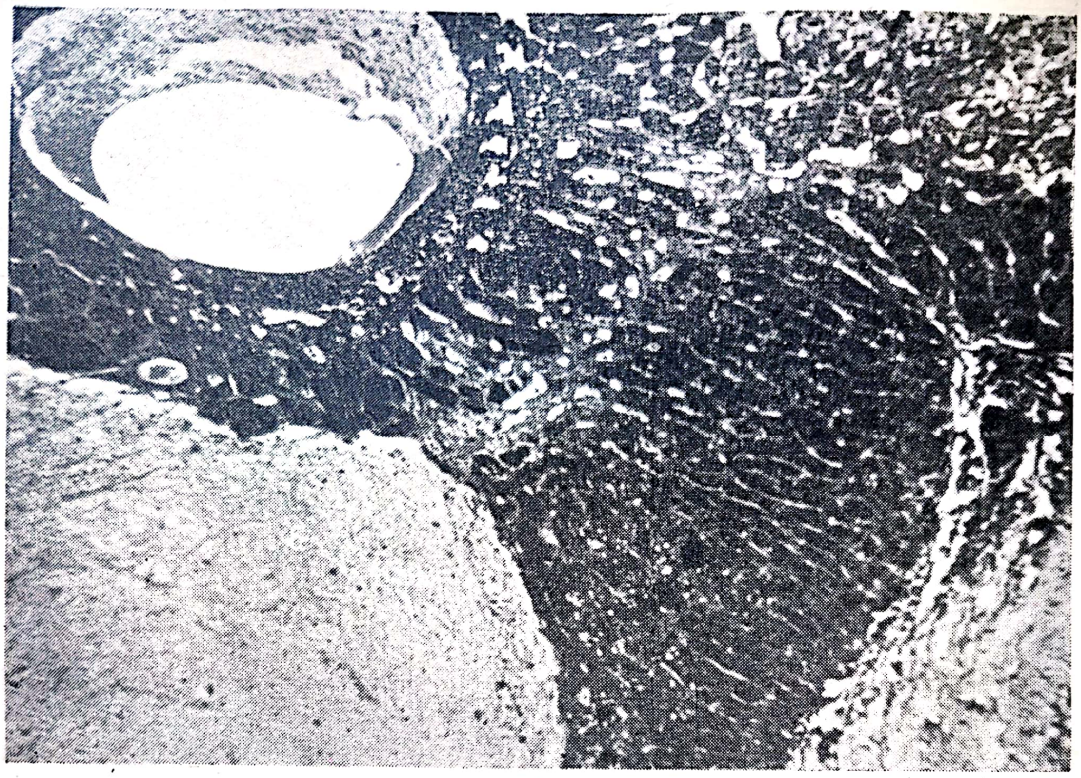


Fig. 44. — Suprarenală de om suferind de hipertensiune arterială cu crize paroxistice care au cedat după extirparea glandei. Se observă un mare hematom intraglandular în colţul stîng al microfotografiei. Corticala are aspect normal. Medulara, în colţul din dreapta sus al imaginii, prezintă de asemenea un aspect histologic normal (× 230).

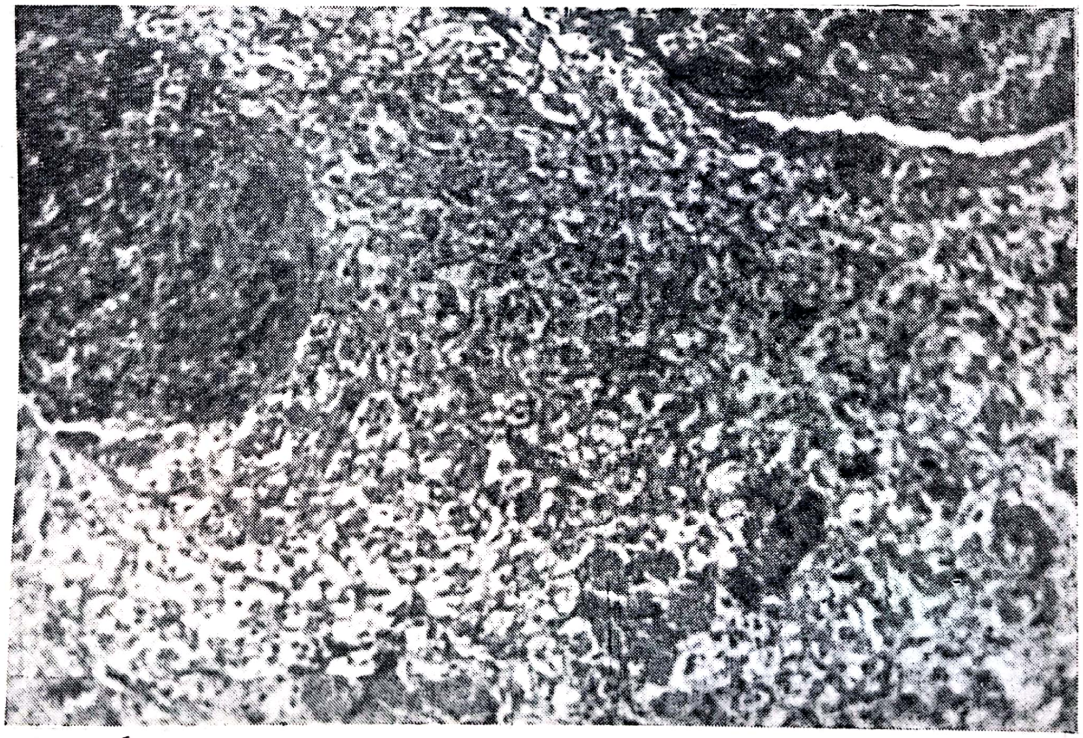


Fig. 45. — Suprarenală de om, prezentînd în ramurile de origine ale venei centrale trombuşi neoplazici care au determinat reflex modificări importante şi ireversibile de hemodinamică (× 320).

Scanned with OKEN Scanner

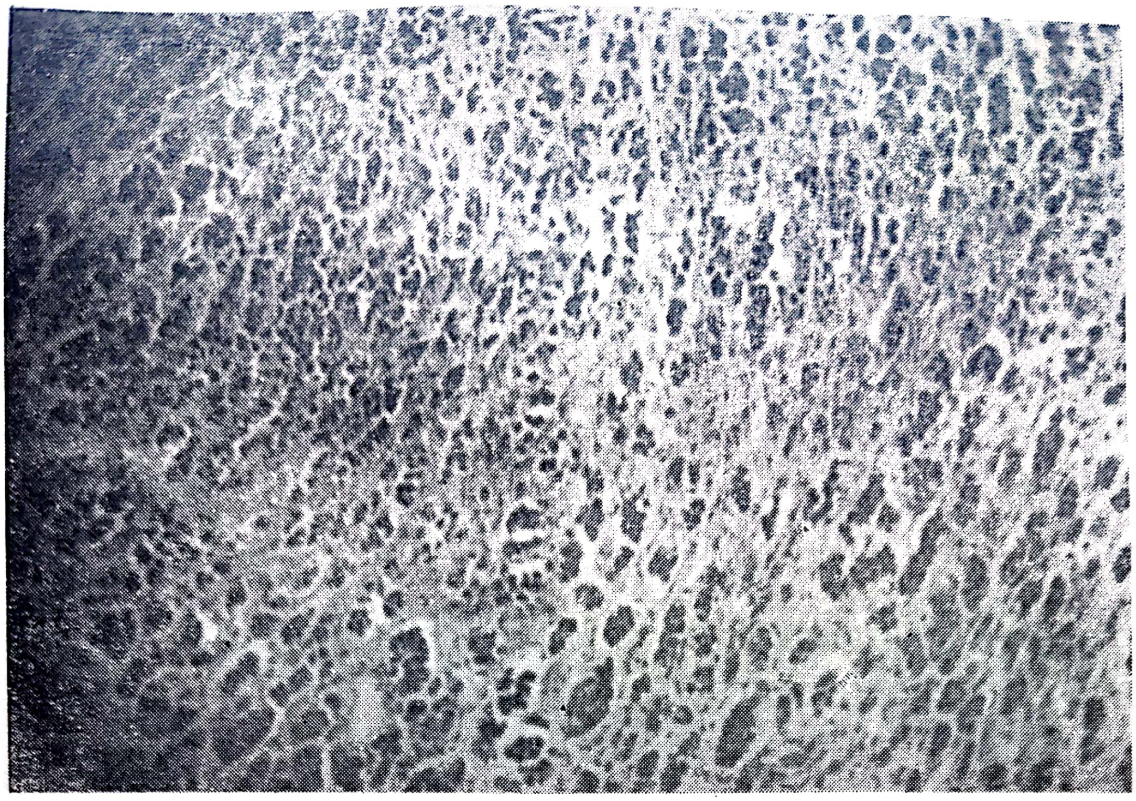


Fig. 46. — Corticosuprarenala unui bolnav cu reticulosarcom, cu dezvoltarea masei neoplazice în jurul plexului solar și al splanchnicului. Se observă o scleroză masivă a parenchimului glandular, cuprinzînd toate zonele corticalei și înlocuind o mare parte a celulelor glandulare, care au degenerat (× 230).

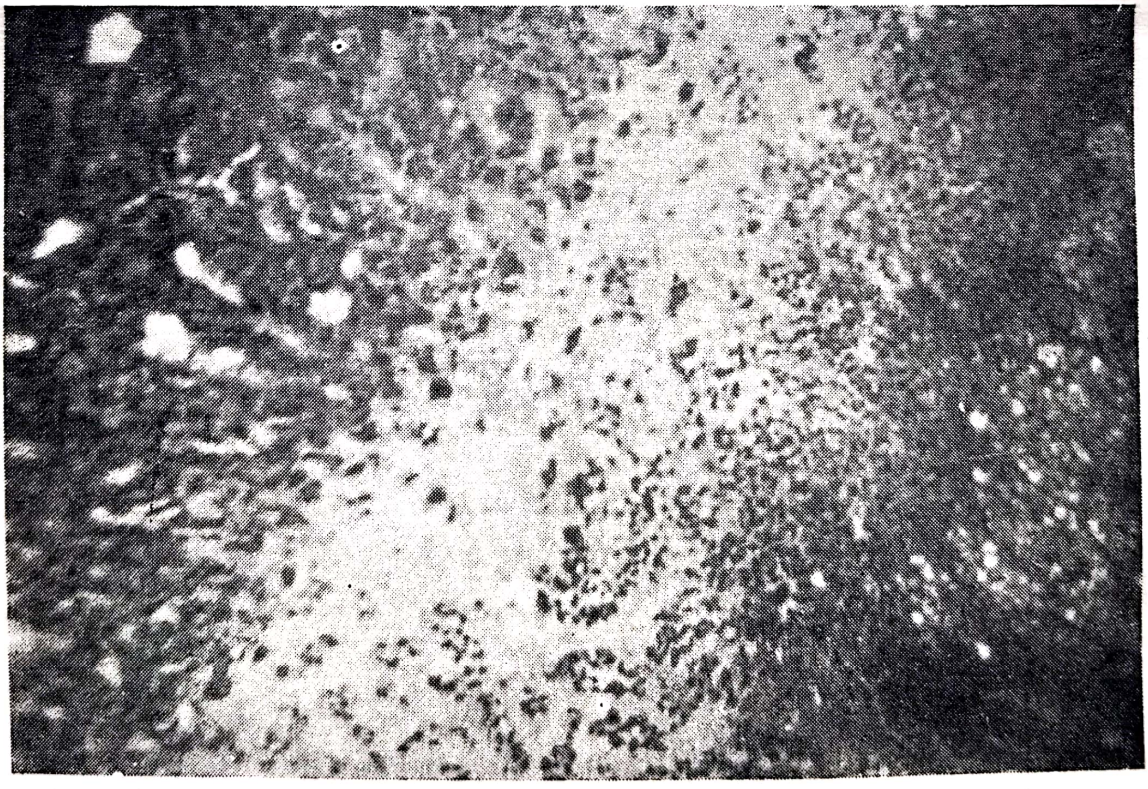


Fig. 47. — Proces masiv de scleroză la graniţa corticomedulară — la un bolnav care a suferit de limfogranulomatoză malignă abdominală — cu infiltraţii masive ale plexului solar şi trunchiului splanchnic (× 230).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 48. — Hiperplazie considerabilă a musculaturii longitudinale din pereţii ramurilor de origine ale venei centrale, la un bolnav cu boală hipertensivă, avînd în antecedente importante traumatisme psihice care au dus, probabil, la o suprafuncţionare a dispozitivului sfinctero-propulsor (× 320).

Fig. 49. — Altă imagine de hiperplazie considerabilă a musculaturii longitudinale din pereţii ramurilor de origine ale venei centrale, la un alt caz cu boală hipertensivă, care a avut în antecedente importante traumatisme psihice (× 320).

Scanned with OKEN Scanner

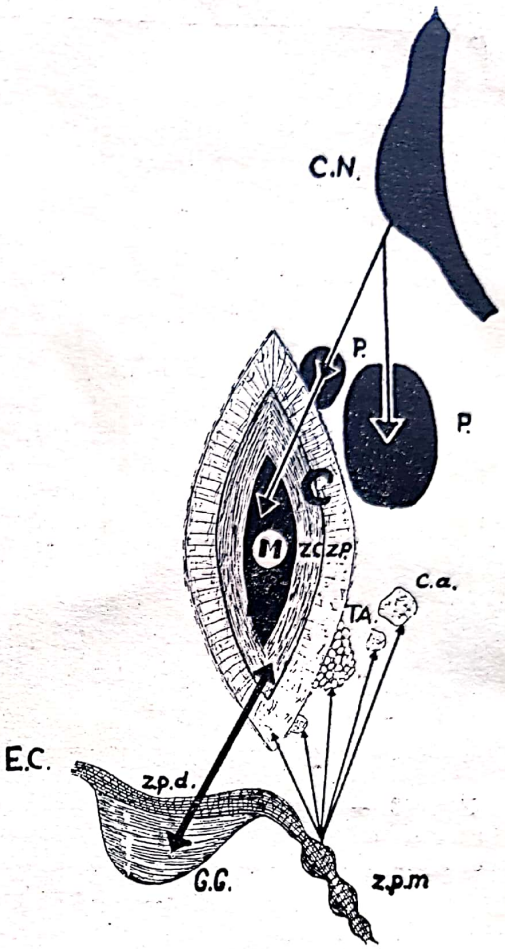


Fig. 50. — Prezentarea schematică a embriogenezei suprarenalei (aşa cum reiese din observaţiile noastre). Creasta neurală (*C. N.*), derivată dinectoderm, dă naştere simpaticului, inclusiv paraganglionilor (*P.*) şi medulosuprarenalei (*M.*):

Sub acţiunea morfogenetică a splanchnicului, epiteliul celomic (*E. C.*), derivat din mezoderm, dă naştere în regiunea de proliferare discontinuă de la rădăcina mezenterului (*z. p. m.*) zonei periferice permanente a corticosuprarenalei (*z. p.*), organului adipos periglandular (*T. A.*) şi corticalelor accesorii (*c. a.*), iar în regiunea de proliferare difuză (*z. p. d.*) dă naştere zonei centrale-tranzitorii a corticosuprarenalei (*z. c.*) şi glandelor genitale (*G. G.*).

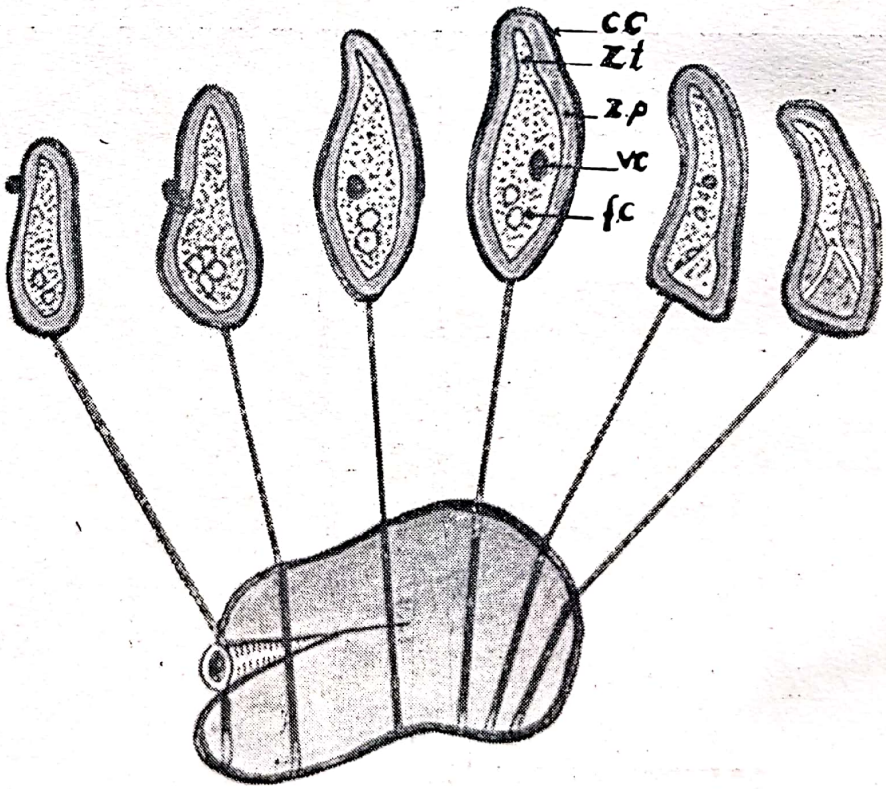


Fig. 51. — Secţiuni verticale prin suprarenala de făt la termen:

cc, capsula conjunctivă; *zp*, zona permanentă; *zt*, zona tranzitorie; *fc*, formaţii cromafine; *vc*, vena centrală. Se observă că cea mai mare parte din glandă este alcătuită din zona tranzitorie (desen, mărime naturală).

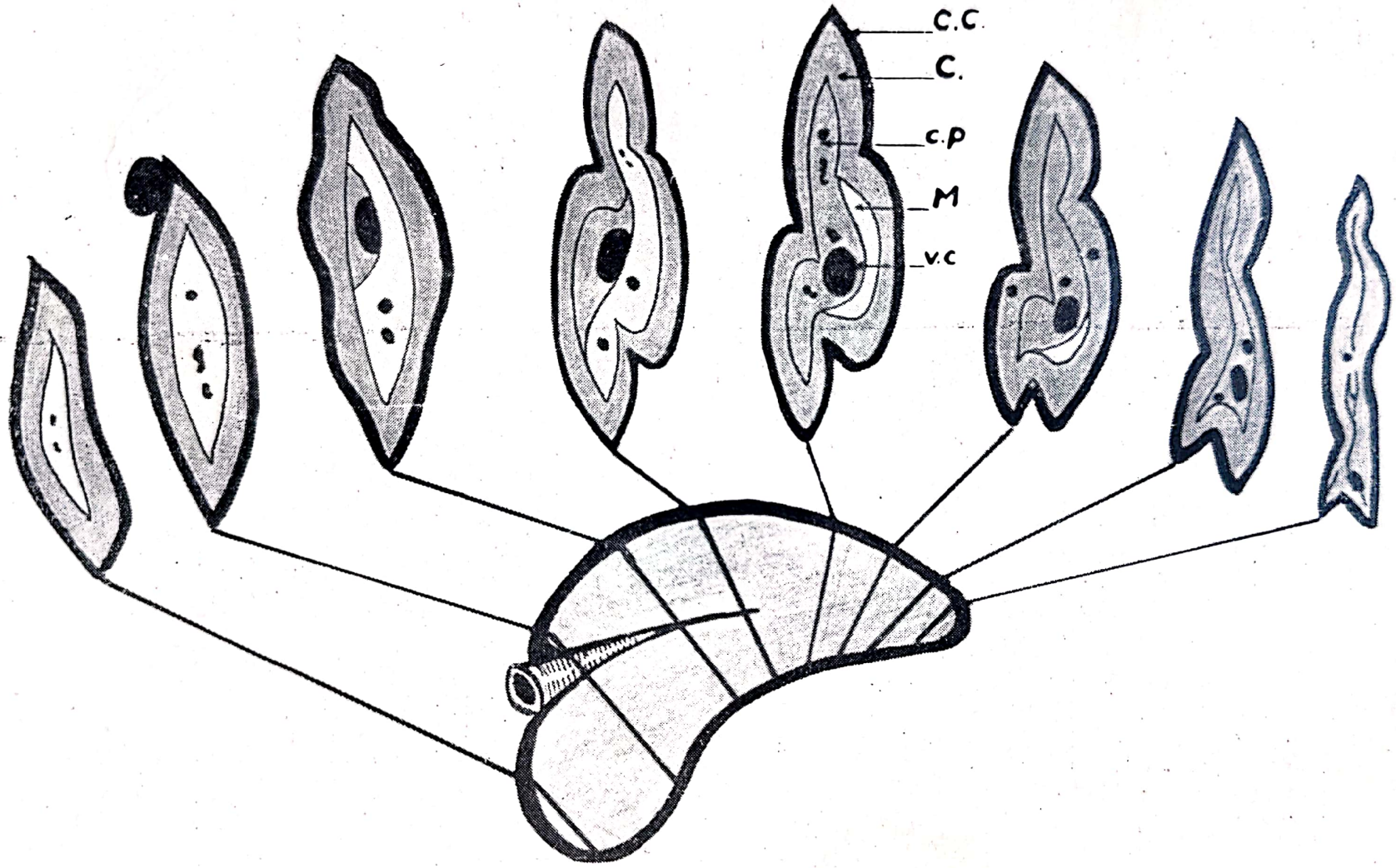


Fig. 52. — Secțiuni verticale prin suprarenala de adult :

cc, capsula conjunctivă ; *C*, corticala ; *M*, medulara ; *vc*, vena centrală ; *cp*, corticale perivenoase. Zona tranzitorie a dispărut, organul este alcătuit din juxtapunerea corticalei și medularei (desen, mărime naturală).

Scanned with OKEN Scanner

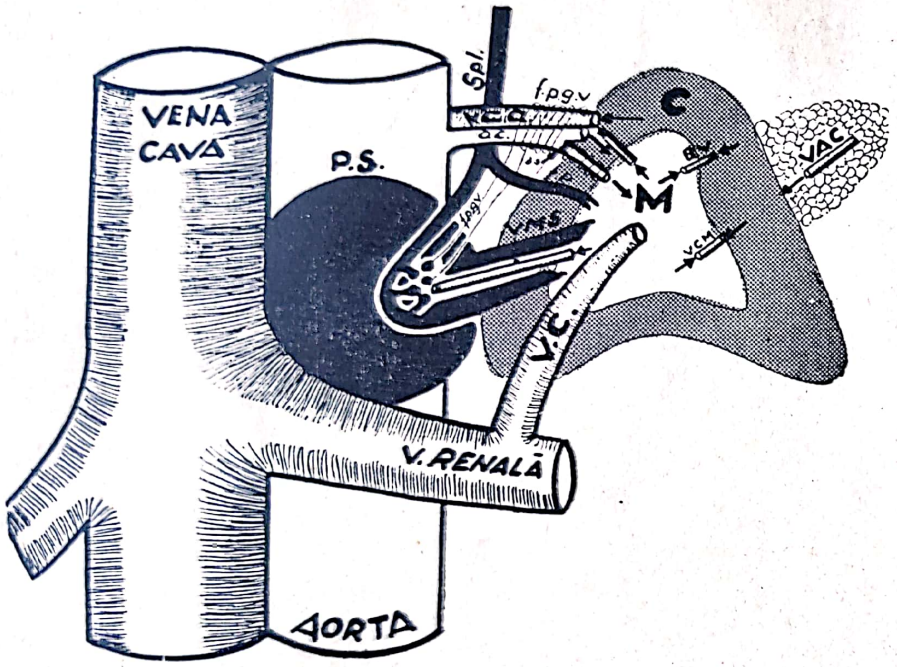


Fig. 53. — Schema conexiunilor neuro-vasculare ale suprarenalei :

Spl, splanchnicul, prin intermediul căruia vin impulsurile secretorii de la scoarță, din encefal și de la centrii adrenalino-secretori din bulb și măduva spinării ; *P. S.*, plexul solar, care trimite suprarenalei un mare pedicul nervos, cu trunchiuri care conțin în grosimea lor vasele medulosolare (*VMS*), care par a reprezenta calea hemoneurocrină de eliminare a secreției glandulare. Tot plexul solar trimite fibre nervoase perivasculare (*f. p. g. v.*) care reglează variațiile de debit circulator ale glandei. La nivelul locului de emergență al arterelor proprii medulare se găsesc dispozitive speciale (*d. s.*) de închidere a lumenului vascular. Între corticală și medulară există canale speciale de intercomunicare (*VCM*) prin barajul vascular care reglează direcția circulației sîngelui (*BV*). Între corticală și țesutul adipos periglandular există un sistem de vase porte adiposo-corticale (*VAC*).

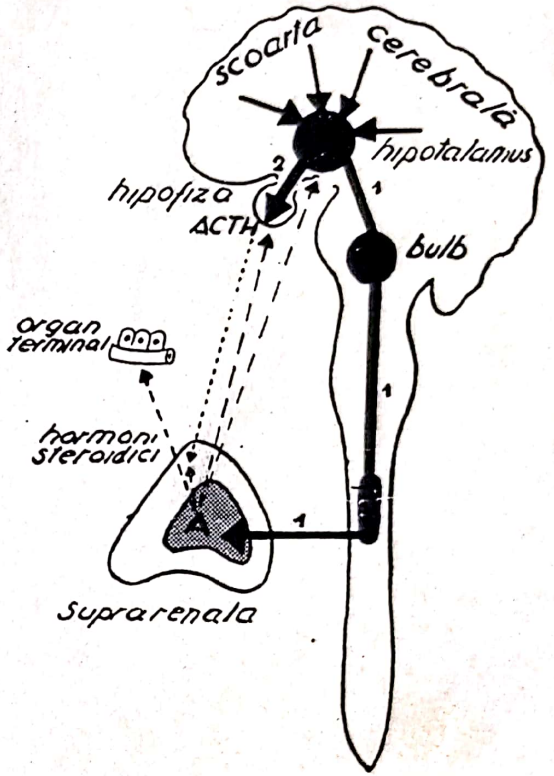


Fig. 54. — Căile neuro-umorale de reglare a secreției corticosuprarenalei :

1, calea reactivantă primordială pleacă de la scoarța cerebrală, trece prin centrii adrenalino-secretori din hipotalamus, bulb, măduvă și ajunge prin splanchnic, la celula cromafină, determinînd secreția adrenalinei. Adrenalina (*A*) continuă pe cale umorală transmisia fibrilară a impulsului secretor, producînd o elaborare mărită de hormoni corticosuprarenali, fie acționînd direct asupra celulei corticale, fie mărind consumul periferic al hormonilor steroidici și determinînd reflex o eliberare a ACTH, fie acționînd direct sau reflex asupra complexului hipotalamo-hipofizar ; *2, calea reactivantă accesorie* pleacă de la scoarța cerebrală, trece prin centrii hipotizosecretori din hipotalamus și se continuă prin tije pînă la celulele lobului anterior. De aici, prin eliberare de ACTH, ea se continuă pe cale umorală pînă la celula corticosuprarenală, activînd secreția hormonilor glucocorticoizi.

BIBLIOGRAFIE

1. Addison Th., *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the Suprarenal.* Londra, 1855.
2. Ado A. D. i Smirnov V. N., Biul. eksper. biol. i med., 1943, nr. 7—8, p. 38.
3. Ado A. D., Işimova L. M. i Tolpeghina T. B., Arhiv patol., 1950, nr. 4, p. 21.
4. Airapetianț E. S., *Problemî kortiko-visțeralnoi patologhii.* Medghiz, Moscova, 1949, p. 73.
5. — Jurnal vîsșei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 4, p. 4.
6. Almani R., Riv. ital. di ginecol., 1923, t. 1, p. 371.
7. Alpert K. L., Anat. Rec., 1931, t. 50, p. 221.
8. Anicikov S. V., Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 1, p. 64.
9. Annohin P. K., Usp. sovrem. biol., 1949, nr. 1, p. 28.
10. Appert V., Presse Méd., 1911, nr. 86, p. 865.
11. Ariel M. B., Klin. med., 1950, nr. 9, p. 94.
12. Artemov N. N., Bull. Soc. natur. Moscova, 1937, t. 46, p. 323.
13. Artemiov V. V. i Barcki E. B., Fiziol. jurn. SSSR, 1949, nr. 6, p. 623.
14. — Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 2, p. 151.
15. Asratian E. A., Arhiv biol. nauk, 1935, t. 34, p. 17.
16. Atanasiu J. et Grădinescu Ar., C. R. Soc. Biol., 1908, t. 73, nr. 2, p. 613.
17. — C. R. Acad. Sci., 1909, t. 86, p. 45.
18. — C. R. Soc. Biol., 1912, t. 76, p. 335.
19. Averianov P., Mikrobiol. jurn., 1926, nr. 3, p. 7.
20. Babeș V., Romînia medicală, 1906, nr. 6, p. 489.
21. — Anal. Inst. patol. și bacteriol., 1908, seria a II-a, p. 258.
22. — Romînia medicală, 1908, nr. 5, p. 201.
23. — C. R. Soc. Biol., 1908, nr. 73, p. 194, 235.
24. — *Les rapports entre la graisse, le pigment et les formations cristallines dans les capsules surrénales.* Maloine, Paris, 1908.
25. — C. R. Soc. Biol., 1909, nr. 74, p. 479.
26. Babeș V. și Kalinderu V., Anal. Inst. patol. și bacteriol. 1892, seria a II-a.
27. Babeș V. et Ionescu V., C. R. Soc. Biol., 1908, t. 73, p. 237 și 267.
28. Babski E. B. i Kirilova A. N., Biul. eksper. biol. i med., 1944, nr. 1—2.
29. Baginski S., Bull. H'stol. appl., 1926, t. 8, p. 185.
30. Baiandurov B. I., *Troficeskaia funkția golovnogo mozga.* Medghiz, Moscova, 1949.
31. Balașkina V. L., Trud. Fiziol. naucino-issl. in-ta LGU, 1936, nr. 17, p. 61.
32. Baranov V. G., Terapevticeski arhiv, 1951, nr. 1, p. 3.
33. Bargmann N., Z. Zell. Forsch., 1933, t. 17, p. 118.
34. Bartles E. D., Acta pathol. scand., 1941, t. 18, p. 317.
35. Bekaert J., Rev. Rhum., 1952, t. 19, p. 910.
36. Benetato Gr. și Munteanu M., Ardealul medical, 1941, nr. 7, p. 205.
37. Benetato Gr., Baciu I., Oprișiu G., Budai R. și Vasilescu V., Bul. științ. Acad. R.P.R., Secțiunea de științe medicale, t. 4, nr. 1, ianuarie—februarie—martie 1952, p. 55.

Scanned with OKEN Scanner

38. Benetato Gr., Oprişiu G., Baciu I., Vasilescu V. şi Budai R., Comunicările Acad. R.P.R., nr. 6, 1955.
39. Benevolenski A. M., Jurnal neirol. i psihiatr., 1951, nr. 5, p. 74.
40. Bennett E. S., Amer. J. Anat., 1941, t. 69, p. 333.
41. Berenstein F. I., *Obmen vescistv v organizme i ţentralnaia nervnaia sistema.* Vitebsk, 1951.
42. — Sov. med., 1952, nr. 11, p. 11.
43. — Usp. sovrem. biol., 1952, nr. 6, p. 367
44. Biedl A., *Innere Sekretion, Morphologie und Entwicklungsgeschichte des Nebennierensystems der Menschen und Säugetiere.* Urban-Schwartzenberg, Berlin, 1916, p. 426.
45. Bîkov K. M., *Kora golovnogo mozga i vnutrennîe organî.* Medghiz, Moscova, 1944.
46. Bîkov K. M. i Kurţin I. T., Klin. med., 1949, nr. 9, p. 6.
47. — Klin. med., 1951, nr. 9, p. 12.
48. — *Kortikovisţeralnaia teoriia patogheneza iazvennoi bolezni.* Izd. Akad. med. Nauk SSSR, Moscova, 1952.
49. Bleuler M., Schweitz. Med. Wschr., 1951, t. 81, p. 512.
50. Bodiajina V. I., Akuşerstvo i ghinekologhia, 1953, nr. 3.
51. Bogomoleţ A. A., *Krizis endokrinologhii.* Medghiz, Moscova, 1927.
52. — *Prodlenie jizni.* Kiev, 1940.
53. Bojanowicz K., Endocrinologhia Polska, 1951, nr. 1, p. 150
54. Botar J. a. O'Shaughnessy, Monit. Zool. ital., 1937, t. 47, p. 106.
55. Breitman M. I., *Kliniceskaia semiotika i diagnostika endokrinnîh zabolevanii.* Medghiz, Leningrad, 1949.
56. Brown-Séquard, C. R. Soc. Biol., 1892, t. 45, p. 410.
57. — C. R. Soc. Biol., 1893, t. 46, p. 457
58. — Arch. gén. de Méd., 1856, t. 28, p. 385 şi 572.
59. Calvi L., Arh. ital. di Chirur., 1951, t. 74, p. 201.
60. Cannon W. B., *The Emergency Function of the Adrenal Medulla.* Editorial Endocrinology, Londra, 1924.
61. Cannon W. B. a. Rapport K., Amer. J. Physiol., 1921, t. 58, p. 338.
62. Carnes W. H., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1940, t. 45, p. 502.
63. Cattaneo L., Arh. ital. di Biol., 1931, t. 86, p. 33.
64. Ceboksarov M. N., Kazanski med. jurn., 1909, t. 3, p. 67.
65. — Russkii vraci, 1909, nr. 26, p. 412.
66. — *O sekretornîh nervah nadpocecinikov.* Disertaţie, Kazan, 1910.
67. — *O vnutrennei sekreţii.* Kazan, 1912.
68. — *O sekretornîh nervah nadpocecinikov.* Moscova, 1949.
69. Cereşnev I. A., Biul. eksper. biol. i med., 1940, nr. 11, p. 419.
70. Cernigovski V. N., *Issledovanie reţeptorov nekotorîh vnutrennih organov.* Disertaţie, Leningrad, 1941.
71. Cernov V. M., *K etiovatoghenezu i farmakologhii ghipertoniceskoi bolezni.* Disertaţie, Moscova, 1947.
72. Chauchard P., Ann. d'Endocrinol., 1951, t. 12, p. 882.
73. Cianci S., Bull. Soc. ital. di Biol. sperim., 1951, t. 27, p. 1154.
74. Clara M., Anat. Anz., 1936, t. 25, p. 221.
75. Cleghorn R., Graham B., Goodman A., Jones M. a. Rubeleen J., J. Clinic. Endocrinol., 1948, t. 8, p. 608.
76. Conlouma V., C. R. Ass. des Anat., 28-e Réun., Lisabona, 1933, p. 203
77. Cooper I. S., Mac Carthy C. S., Ryneanson E. H. a. Bennett W. A., Proc. of the Staff. Meet. of the Mayo-Clinic Rochester, 1949, t. 24/25, p. 620.
78. Copritz A. e Cinti G., Arch. „De Vecchi" per Anat. patol. e la med. clinica, 1949, t. 12, p. 745.
79. Corey E. L., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1927, t. 25, p. 167.
80. Costa Celestino da, C. R. IV-e Congr. Anat., 31-e Réun., Milano, 1936, p. 332.
81. Cushing H., Bull. John Hopkins Hosp., 1932, t. 50, p. 456.
82. Cybulski N., Gaz. lekarska, 1895, t. 3, p. 23.
83. — Wien. Med. Wschr., 1896, nr. 46, p. 215.

Scanned with OKEN Scanner

84. Danielopolu D., *Le système nerveux de la vie végétative.* Masson, Paris, 1944.
85. — *Phylaxie-paraphylaxie et maladie spécifique.* Masson, Paris, 1944.
86. — Studii şi cercetări de fiziologie, t. I, nr. 1, ianuarie—decembrie 1951, p. 77.
87. Danielopolu D. şi Fotino Ş., *Valoarea funcţională a ţesutului cromafin extra-suprarenal. Natura adrenalinică a secreţiunii acestui ţesut,* în *Lucrările Sesiunii generale ştiinţifice din 2—12 iunie 1950.* Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, p. 1345.
88. Danielopolu D., Vasilescu C., Velican E. şi Nicolau V., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. V, nr. 1, ianuarie—februarie—martie 1953, p. 159.
89. Danilov A. A., *Novîe dannîe k fiziologhii ghipofiza.* Moscova, 1941.
90. Danisch A., Ztrbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat., 1940, t. 140, p. 345.
91. Deane H. W. a. Greep R. O., Amer. J. Anat., 1946, t. 79, p. 117.
92. Deansley R., Nature, Londra, 1938, t. 141, p. 79
93. Denber H. C. B., *Recherches sur l'innervation des capsules surrénales chez l'homme et quelques autres mammifères.* Teză, Geneva, 1944.
94. — C. R. Soc. Biol., 1946, t. 140, p. 417.
95. — Amer. J. Pathol., 1949, t. 25, p. 681.
96. Derevici M. et Parhon-Ştefănescu C., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1935, t. 1, p. 172.
97. Desclaux P. et Pacoret J., C. R. Soc. Biol., 1941, t. 135, p. 191.
98. Desclaux P. et Martinet M., C. R. Soc. Biol., 1946, t. 140, p. 287.
99. Dobrjanskaia A. K., Jurnal vîşşei nervnoi deiatelnosti, 1953, nr. 1, p. 119.
100. — Klin. med., 1953, nr. 3, p. 55.
101. Doghiel A. S., Arch. f. Anat. u. Physiol., 1894, t. 90, p. 104.
102. Dolgo-Saburov B. A., Arhiv Anat., Ghistol. i Embriol., 1952, nr. 4, p. 8.
103. Dolin A. O., *Rol korî golovnogo mozga v patologhiceskih proţessah,* în *Trudî obed. sessii, posv. 10-letiiu so dnia smerti I. P. Pavlova.* 1948.
104. — Jurnal vîşşei nervnoi deiatelnosti, 1951, nr. 6, p. 934.
105. Dolin A. O. i Krîlov K. M., Jurnal vîşşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 4, p. 547.
106. Drăgănescu St. et Ţucolescu L., Bull. Mém. Soc. roum. Endocrinol., 1938, t. 4, nr. 9—20, p. 527.
107. Driaghin I., *Vliianie korî bolşih polušarii golovnogo mozga na kolicestvo i sostav moci.* Tr. Kazansk. Gos. med. in-ta, 1939, caietul 1—2.
108. Dreyer G. P., Amer. J. Physiol., 1899, t. 2, p. 203.
109. Dyke van, *The Physiology of the Pituitary Body.* Univ. of Chicago Press, Chicago, 1939.
110. Elliott T. R., Physiol., 1913, t. 46, p. 285.
111. Elliott T. R. a. Armour R. G., J. Bacter. a. Pathol., 1911, t. 15, p. 481.
112. Erina A. V., Klin. med., 1952, nr. 1, p. 54.
113. Eskin A., Usp. sovrem. biol., 1949, nr. 2.
114. Euler van U. S., Deutsche Med. Wschr., 1950, nr. 50, p. 1388.
115. Eustachi S., *Opuscula anatomica. De rerum structura officiis et administratione.* Veneţia, 1564.
116. Faurbye A., Vestergaard F., Kobbernagel F. a. Nielsen A., Acta Endocrinol., Copenhaga, 1951, t. 8, p. 215.
117. Fedder V. L. i Cernov V. M., *K voprosu ob uslovnoreflektornoi ghipertenzii u sobak,* în 1 Sessia Mosk. ob-va fiziol., biohim. i farmakol., 1941, p. 255.
118. Fedorov B. M., *O ţentralnom upravlenii obmena.* Medghiz, Moscova, 1941.
119. Fedotov D. D., Sov. med., 1949, nr. 11, p. 25.
120. Feldberg W. u. Minz B., Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1939, t. 283, p. 657.
121. Fortier Cl., *The Adrenals.* Teză, Montreal, 1951.
122. — Endocrinology, 1951, t. 49, p. 782.
123. Fortier Cl. et Guillemin R., Les annales d'Endocrinol., 1953, t. 14, p. 42.
124. Franklin K. L. a. Lachlin Mc. A. D., J. Physiol., 1936, t. 86, p. 381.
125. Fridberg D., Klin. med., 1951, nr. 7, p. 24.
126. Fülöp M., Acta morphologica, nr. 2, p. 41.

Scanned with OKEN Scanner

127. Gakel L. B., Jurnal vissei nervnoi deiatelnosti, 1953, nr. 1, p. 92.
128. Galiţkaia N. A., Izv. nauk. Inst. Lesgafta, 1938, nr. 1—2, p. 191.
129. Gavrilova L. M., Fiziol. jurn. SSSR, 1953, nr. 3, p. 354.
130. Gennes L. de, Bricaire H. et Buge A., Presse méd., 1952, nr. 64, p. 1355.
131. Gershberg H., Yale J. Biol. Med., 1950, t. 23, p. 32.
132. Ghelhorn E., *Regulatornie funkţii oftonomnoi nervnoi sistemi.* Medghiz, Moscova, 1948.
133. Ghenes S. G., Usp. sovrem. biol., 1953, nr. 2, p. 2299.
134. Giroud A. et Martinet M., C. R. Soc. Biol., 1941, t. 135, p. 1028.
135. Giroud A., Desclaux P. L. et Bellon M. T., C. R. Soc. Biol., 1942, t. 138, p. 137.
136. Gobronidze E. G., *Insulinoterapiia şizofrenii,* în *Sb. trudov Instituta psih. im. M. M. Asratiani.* Gruzmedghiz, Tbilisi, 1950.
137. Golub D. M., Ann. d'Anat. Pathol., 1936, t. 13, p. 1055.
138. Goormaghtigh N., Arch. de Biol., 1921, t. 31, p. 82.
139. Goormaghtigh N. et Elaut L., C. R. Soc. Biol., 1925, t. 92, p. 733.
140. — C. R. Ass. Anat., 25-e Réun., 1930.
141. Gornak K. A., Arhiv patologhii, 1951, nr. 4, p. 84.
142. Grace B. a. Deane H., Endocrinology, 1948, t. 43, p. 240.
143. Grădinescu Ar., *Rolul capsulelor suprarenale în circulaţie şi în schimburile nutritive.* Bucureşti, 1912.
144. — Pflügers Archiv, 1913, t. 152, p. 187.
145. Grădinescu Ar. şi Şanta N., Endocrinol., Ginecol., Obstetr., Cluj, 1936, nr. 4, p. 573.
146. — C. R. Soc. Biol., 1937, t. 125, p. 190.
147. — C. R. Ass. Sci. Roum., 1938, t. 2, p. 638.
148. Grădinescu Ar., Şanta N. şi Ionescu Fl., Endocrinol., Ginecol., Obstetr., Cluj, 1935, t. 1, nr. 1, p. 54.
149. Granzov I., Arch. f. Gynäkol., 1927, t. 130, p. 376.
150. Groat R. A., Endocrinology, 1943, t. 32, p. 438.
151. — Anat. Rec., 1944, t. 89, p. 1.
152. Grollman A., *The Adrenals.* Baltimore, 1936.
153. Groot J. a. Harris G., J. of Physiol., 1950, t. 93, p. 335.
154. Gruenwald P. a. Konikov M. W., Anat. Rec., 1944, t. 89, p. 151.
155. Grynfellt E., C. R. Ass. Anat., 28-e Réun., 1933, p. 387.
156. Gubenko V. K., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 6, p. 835.
157. Gzgzian D. M., Fiziol. jurn. SSSR, 1949, nr. 6, p. 637.
158. — Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 3, p. 261.
159. Hallion L., C. R. Soc. Biol., 1922, t. 84, p. 515.
160. Hammar A., Z. mikr. Anat. Forsch., 1934, t. 64, p. 18.
161. Hans E., Amer. J. Vet. Res., 1948, t. 3, p. 173.
162. Harris G. W., *Conference of the Control of the Anterior Pituitary and Recip- Relationships.* Ciba Foundation, Londra, 1951.
163. Harris G. W. a. Groot J. M. de, Fred. Proc., 1950, t. 111, p. 57.
164. — Amer. J. Physiol., 1950, t. 111, p. 335.
165. Heinbecker N., Amer. J. Med., 1950, t. 9, p. 323.
166. Heymans C. et Ladon V., C. R. Soc. Biol., 1926, t. 90, p. 966.
167. Heymans C., Bouckaert J. J. et Regnier S. P., *Le sinus carotidien.* Doin, Paris, 1933, p. 106.
168. Hetényi G., Acta Medica Acad. Scient. Hungaricae, 1953, t. 4, p. 1.
169. Hetényi G. jr., Lichtenckeet I., Bedöm et Pallkö G., Acta physiol. Acad. Scient. Hungaricae, 1953, t. 4, p. 93.
170. Hett I., Anat. Anz., 1925, t. 60, p. 88.
171. Hill D., Roe P., Theobald J. a. Wandell H., J. Mental Sci., 1951, t. 97, p. 111.
172. Hollinshead W. H., J. of compar. Neurol., 1936, t. 64, p. 449.
173. Hoshi T., Pathol. Anat. Tohoku, Univ. Sendai, 1926, t. 3, p. 238.
174. Houssay B. A. et Molinelli E A., C. R. Soc. Biol., 1925, t. 93, p. 1454.
175. — C. R. Soc. Biol., 1927, t. 97, p. 1349.
176. Hume D. a. Wittenstein G., Proc. First. Clin. ACTH, Confer., 1950, p. 131.

177. Humphrey S. R. a. Raab W., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1950, t. 74, p. 503.
178. Ilina V. I., *Morfologhia avtonomnoi nervnoi sistemî.* Medghiz, Moscova, 1939, p. 109.
179. Ingle Dw. I. a. Fischer G. T., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1938, t. 39, p. 149.
180. Iţenko N. M., Iugo-vost. vestn. zdravoor., 1924, nr. 2.
181. Ivanov E. P., Russkii fiziol. jurnal, 1930, t. 13, p. 281.
182. Ivanov G. F., Z. f. Anat., 1924, t. 75, p. 435.
183. — Z. f. Anat., 1925, t. 77, p. 234.
184. — Z. f. Anat., 1927, t. 84, p. 544.
185. — Z. f. Anat., 1930, t. 91, p. 404.
186. — *Hromafinnaia i interrenalovaia sistemî celoveka.* Moscova, 1930.
187. — Erg. Anat. u. Entwickl. gesch., 1932, p. 87.
188. — Arh. Russk. Anat., Ghistol. i Embriol., 1932, t. 23, p. 219.
189. Ivanov-Smolenski A. G., *Ocerki patofiziologhii vîşşei nervnoi deiatelnosti.* Medghiz, Moscova, 1949.
190. Izerghina A. I., Referatî naucinîh rabot. Med. Biol. nauk. Akad. med. nauk SSSR, 1947, nr. 1, p. 146.
191. Jaria A., Folia Endocrinologica, 1949, nr. 6, p. 467.
192. Jayler J. W., Endocrinology, 1951, t. 49, p. 826.
193. Jdanov D. A., *Sostoianie razvitiia endokrinnîh jelez u anenţefalov,* în *Trudî Voronejskogo gos. med. in-ta,* 1932, p. 91.
194. Jones Ch., Proc. Roy. Soc. Biol. a. Med., 1952, t. 45, p. 514.
195. Jost A., C. R. Soc. Biol., 1948, t. 142.
196. Jost A. et Hatey J., C. R. Soc. Biol., 1949, t. 143, p. 146.
197. Kahlson G., *Conference of Control of the Anterior Pituitary and Reciprocal Relationships between its Secretion and those of Target Organs.* Ciba foundation, Londra, 1951.
198. Kakuşkina E. A., Akuşerstvo i ghinekol., 1952, nr. 6, p 13.
199. Kakuşkina E. A. i Levina R., C. R. Acad. Sci. U.R.S.S., 1946, t. 53, p. 281.
200. Kantorovici I. N., Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 4, p. 488.
201. Kaufman D. A., Jurnal vîşşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 3, p. 120.
202. — Jurnal Neurol. i Psihiatr., 1953, nr. 4, p. 258.
203. Keene L. a. Hewer E., J. of Anat., 1927, t. 61, p. 302.
204. Kelman N. B., Biul. Vien., 1935, t. 5, p. 13.
205. Kendal E. C., *The Function of the Adrenal Cortex Glandular Physiology and Theraphy.* Symposium Amer. Med. Assoc., New York, 1942, p. 273.
206. Kepinov L., C. R. Soc. Biol., 1936, t. 122, p. 352.
207. Kibiakov A. V. i Malkina D. I., Fiziol. jurn. SSSR, 1949, nr. 6, p. 617.
208. Kiss T., Acta Anatomica, 1951, t. 13, p. 81.
209. Kiverin M. G., Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 5, p. 624.
210. Klotz H. P. et Avril J., Les annales d'Endocrinologie, 1953, nr. 3, p. 293.
211. Kohn A., Prag. Med. Wschr., 1898, t. 23, p. 17.
212. Kohno S., Z. f. Anat. u. Entwickl., 1925, t. 77, p. 719.
213. Kolossov N. L., Z. f. mikr. Anat. Forsch., 1930, t. 20, p. 107.
214. Koncialovski M. P., Terapevticeskii arhiv, 1937, nr. 5, p. 758.
215. Kraus W., Klin. Wschr., 1937, t. 16, p. 1528.
216. Kreps E. M., Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 1, p. 28.
217. Kudriaţeva N. G., Fiziol. jurn. SSSR, 1953, nr. 3, p. 357.
218. Kurţin I. T., Arhiv patol., 1952, nr. 5, p. 320.
219. Kuzmenko G. N., Ucenîie zapiski Leningr. gos. pedagocik. in-ta im. A. I. Ghertena, 1938, t. 9, p. 215.
220. Laignel-Lavastine et Porak R., Soc. méd. Hôp. Paris, 1918, nr. 8, p. 715.
221. Lang G. F., Sov. med., 1949, nr. 2.
222. — *Ghipertoniceskaia boleznî,* Leningrad, 1950.
223. Lapteva N. N. i Krasoviţkaia M., Arhiv patol., 1951, nr. 6, p. 28.
224. Lavrentiev B. I., Jurn. obşcei biol., 1943, nr. 4, p. 232.
225. Leites S. V., Arhiv patol., 1951, nr. 4, p. 3.

Scanned with OKEN Scanner

270. Milcu Şt., Rev. ştiinţ. med., med. int., Bucureşti, 1952, nr. 7, p. 27.
271. Milcu Şt., Beloiu D., Holban R. şi Săhleanu V., Bul. ştiinţ. Acad R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. V, nr. 2, aprilie—mai—iunie 1953, p. 281.
272. Milcu Şt. şi Simionescu N., Studii şi cercetări de endocrinologie, nr. 1—4, ianuarie—decembrie 1953, p. 257.
273. Miller-Howard E., Amer. J. Anat., 1927, t. 40, p. 251.
274. — Amer. J. Physiol., 1937, t. 119, p. 339.
275. — Anat. Rec., 1940, t. 77, p. 181.
276. — Endocrinology, 1946, t. 38, p. 156.
277. Molinelli E., *L'innervation de la surrénale.* Teză. Paris, 1926.
278. Mosinger M., Les annales d'Endocrinologie, 1952, t. 12, p. 893 şi 901.
279. Mutel G., C. R. Soc. Biol., 1920, t. 83, p. 357.
280. Nichols G., Amer. J. Pathol., 1948, t. 45, p. 717.
281. Niculescu I. I., *Les érithrosomes et les conditions de leur production.* Iaşi, 1939.
282. Niculescu I. T., Hagi-Paraschiv A., Enăchescu A., Coşoveanu-Voinescu S., Nicea I., Ciplea Al., Iliescu V., Bocîrnea C., Drocan J. şi Dimitriu M., Rev. ştiinţ. med., med. int., 1953, nr. 4.
283. Niemineva K. a. Pekkarinen A., Biol. fenn. Helsinki, 1952, t. 30, p. 274.
284. Nikolaiciuk S. P., Biohimiia, 1952, nr. 3, p. 312.
285. Nishizaki Sh., Jap. J. Obstetr., 1929, t. 12, p. 386.
286. Novak R., Arch. f. Gynäkol., 1914, t. 36, p. 101.
287. Oliver G. a. Schäfer J., Journ. of Physiol., 1895, t. 6, p. 17.
288. — Proc. Phys. Soc., 1895, t. 16, p. 231.
289. Olnianskaia R. P., *Kora golovnogo mozga i gazoobmen.* Izd. Akad. med. nauk SSSR, Moscova, 1950.
290. — *Naucinoe soveşcianie po problemam fiziologhii i patologhii pişcevarenia.* Teză, Moscova, 1951, p. 44.
291. Ornatski V. V., Arhiv patologhii, 1952, nr. 2, p. 83.
292. Osinskaia V. O., Biohimiia, 1953, nr. 1, p. 56.
293. Parhon C., *Cercetări asupra glandelor cu secreţie internă în raportul glandelor cu patologia mentală.* Bucureşti, 1910.
294. — Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych. et Psychol., 1919, nr. 2, p. 58.
295. — Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych. et Psychol., 1920, nr. 2, p. 77.
296. — Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Bucarest, 1922, nr. 10, p. 265.
297. — Ardealul medical, 1941, nr. 1, p. 151.
298. — Studii şi cercetări de endocrinol., nr. 1, ianuarie—iunie 1950, p. 21.
299. Parhon C. et Goldstein M., *Sécrétions internes.* Maloine, Paris, 1909.
300. Parhon C. et Mîrza V., C. R. Soc. Biol., 1923, t. 89, p. 705.
301. Parhon C. et Briese M., Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych. et Psychol., 1923, nr. 1, p. 50.
302. Parhon C., Cahane M. et Mîrza V., Bull. Soc. Roum. Psychol., 1927, nr. 1, p. 27.
303. Parhon C. et Werner G., Bull. Soc. Roum. Neurol. Psychol., 1934, nr. 1, p. 33.
304. Parhon C. et Tomorug E. P., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1935, nr. 5, p. 285.
305. Parhon C. et Werner G., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1936, nr. 3, p. 62.
306. Parhon C. et Milcu St., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1936, nr. 2, p. 32.
307. Parhon C., Marinescu Gh. et Belloiu D., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1936, nr. 8—10, p. 308.
308. Parhon C. et Milcu St., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1937, nr. 3, p. 224.
309. — Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1937, nr. 8, p. 258.
310. Parhon C., Aburel E. et Bogdan A., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1939, nr. 7—9, p. 240.
311. Parhon C. et Atanasiu S., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1939, nr. 7—9, p. 327.

Scanned with OKEN Scanner

312. Parhon C., Milcu St. et Pitiş M., Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1942, nr. 12, p. 169.
313. — Acta Endocrinol., 1944, nr. 1—2, p. 3.
314. Parhon C., Panu A., Pitiş M. et Pascu T., Acta Endocrinologica, 1948, t. 14.
315. Parhon C. şi Kaplan-Banu I., Anal. Acad. R.P.R., Seria B, Secţiunea de ştiinţe medicale, t. 1, nr. 4, 1949, p. 77.
316. Parhon C., Pitiş M. şi Dancăşiu M., Anal. Acad. R.P.R., Seria B, Secţiunea de ştiinţe medicale, t. II, nr. 8, 1950, p. 1029.
317. Parhon C., Potop I. şi Felix E., Anal. Acad. R.P.R., Seria B, Secţiunea de ştiinţe medicale, t. II, nr. 2, 1950, p. 27.
318. Parhon C., Kaplan-Banu I., Flechner L. şi Văduva M., Anal. Acad. R.P.R., Seria B, Secţiunea de ştiinţe medicale, t. II, nr. 7, p. 761.
319. Parhon C., Panu A., Pitiş M. şi Pascu T., Anal. Acad. R.P.R., Seria B, Secţiunea de ştiinţe medicale, t. II, nr. 3, 1950, p. 55.
320. Parhon C., Laurian L. şi Klingher D., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. III, nr. 3, iulie—august—septembrie 1951, p. 567.
321. Parhon C., Pitiş M., Panu A. şi Pascu T., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. III, nr. 1, ianuarie—februarie—martie 1951, p. 127.
322. Parhon C., Laurian L., Bălăceanu M. şi Bălănescu C., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. V, nr. 1, ianuarie—februarie—martie 1953, p. 269.
323. Parhon C., Laurian L., Bălăceanu M. şi Albu-Aderca N., în *Lucrările sesiunii ştiinţifice a Secţiei de ştiinţe medicale a Acad. R.P.R. din 22—24 ianuarie 1954.* Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1955, p. 431.
324. Parhon C., Pitiş M., Stănescu V., Segal S., Felix R., Ionescu V., Scarlat R. şi Teodoru M., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, t. VI, nr. 2, aprilie—mai—iunie 1954.
325. Parsons E., Gilde A., Ronzoni E. a. Hulbert G., Amer. J. Physiol., 1949, t. 105, p. 573.
326. Pavlenko S. M., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1951, nr. 1, p. 109.
327. Pavlov I. P., *Lekţii o rabote bolşih polušarii golovnogo mozga.* Moscova, 1927.
328. — *Dvadţatiletnii ovît obektivnogo izuceniia vîsşei nervnoi deiatelnosti jivotnîh.* Moscova, 1929.
329. — *Polnoe sobranie trudov.* Moscova-Leningrad, 1940, t. 1; 1946, t. 2; 1949, t. 3.
330. Pende M., Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych., 1933, nr. 3, p. 123.
331. — *Fiziopatologia dell'apparato surrenale. Endocrinologia.* Ed. Vallandi, Milano, 1934, p. 246.
332. Petrova M. K., *Vliianie kastraţii na uslovnoreflektornuiu deiatelnosti i obşcee povedenie sobak razlicinogo tipa nervnoi sistemî,* în *Tr. fiziol. labor. akad. Pavlova.* Moscova-Leningrad, 1936, p. 5.
333. Pfeifer A., Pataky J. a. Forbath M., Acta physiol. Acad. Sci. Hungar., 1953, nr. 1—2, p. 71.
334. Piccard D., Bull. Histol. appl., 1950, t. 27, p. 184.
335. Pincus G., Hoagland H., Freeman H., Elmadjan F. a. Romanoff I., Psyh. Med., 1949, t. 11, p. 146.
336. Pines L. I. u. Naroveiatova A. A., Z. f. mikr. Anat. forsch., 1932, t. 25, p. 518.
337. Platonov M., *Slovo kak fiziologhiceskii i lecebnîi faktor.* Gosizdat Ukraini, 1930.
338. — *Vnuşenie i ghipnoz v svete ucenia I. P. Pavlova.* Medghiz, Moscova, 1951.
339. Popa Gr. T., Les Ann. de Méd., 1937, t. 41, p. 235.
340. Popea A. et Eustaţiu Gh., Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych., 1925, nr. 3, p. 184.
341. Popov V. V., Priroda, 1952, nr. 1, p. 49.

Scanned with OKEN Scanner

342. Pribîtkova G. N., Biul. eksper biol. i med., 1936, nr. 2, p. 117.
343. Protasova T. N., Biohimiia, 1953, nr. 1, p. 89.
344. Protcor E. L. a. Rawson A. J., Amer. J. clinic. Pathol., 1951, t. 21, p. 158.
345. Puzik V. I., *Vozrastnaia morfologhiia jelez vnutrennei sekreții u celoveka*. Izd. Akad. pedag. nauk RSFSR, 1951.
346. Raju V., *L'aplasie des capsules surrénales chez les anencéphales*. Paris, Doin, 1905.
347. Rebello S. et Pereira B., C. R. Soc. Biol., 1921, t. 85, p. 1163.
348. Renner O., Arch. Klin. Med., 1914, t. 114, p. 473.
349. Renzo H., Kaibo Zeit., 1938, t. 12, p. 793.
350. Riegele L. Z., Zellforsch., 1932, t. 15, p. 331.
351. Rikkl A. V., Arhiv biol. nauk, 1934, p. 113, nr. 1.
352. — Biul. eksper. biol i med., 1943, nr. 4—5, p. 36. *akad. I. P. Pavlova*. Moscova, 1941.
353. — Biul. eksper biol. i med., 1943, nr. 4—5, p. 36.
354. Ritter O., Bull. Histol. appl., 1944, t. 21, p. 109.
355. Rodriguez R. R., Sem. Méd. Buenos Aires, 1951, t. 99, p. 328.
356. Rogoff J. M. a. Stewart R. A., Amer. J. Physiol., 1932, t. 99, p. 1309.
357. Roger H., C. R. Soc. Biol., 1917, t. 80, p. 427.
358. Rogoff J. M., Wassermann P. H. a. Hoecker R., Amer. J. Physiol., 1931, t. 97, p. 5555.
359. Rokhlina M. i Petrovskaia O., Biul. eksper. biol. i med., 1939, t. 8, p. 37.
360. Romm S. O. u. Serdük I. S., Pflüg. Archiv, 1927, t. 217, p. 677.
361. Ronzoni E., Amer. J. Physiol., 1950, t. 160, p. 499.
362. Rosiiski D. M., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 1, p. 37.
363. — Klin. med., 1951, nr. 2, p. 93.
364. Rosner B., Sterescu N., Vaisler L., Costiner E. şi Săndulescu D., Studii şi cercetări de endocrinol., nr. 3—4, 1952, p. 363.
365. Roussy G. et Mosinger M., *Traité de Neuro-Endocrinologie*. Masson, Paris, 1946.
366. Rowntree D. W. a. Kay W. W., J. ment. Sci., 1952, t. 98, p. 100.
367. Sager O., Chiosa L., Duminică M., Gane P. şi Goldhammer L., în *Lucrările Sesiunii ştiinţifice a Secţiei de ştiinţe medicale a Acad. R.P.R. din 22—24 ianuarie 1954*. Ed. Acad. R.P.R., Bucureşti, 1955, p. 63.
368. Sager O., Gavrilescu S. şi Mihăilescu M., Studii şi cercetări de fiziol. şi neurol., nr. 3—4, 1954.
369. Sager O., Iagnov Z., Cotăescu I. şi Cotăescu E., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Secţiunea de ştiinţe medicale, nr. 2, 1955.
370. Samarin N. N., *Ghistopatologhiceskie izmeneniia v simpaticeskîh uzlah*. Moscova, 1928.
371. Samoilova Z. T., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 2, p. 258.
372. Şanta N., *Contribuţiuni la studiul glandelor suprarenale*. Cluj, 1938.
373. — Bull. Mém. Soc. Roum. Endocrinol., 1938, t. 4, p. 502.
374. — C. R. Ass. Sci. Roum., 1939, t. 3, p. 423.
375. Sarkisov S. A., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1951, nr. 1, p. 20.
376. Sayers G., Physiol. Rev., 1950, t. 30, p. 241.
377. Sayers G. a. Sayers M. A., *Progress in Hormone Research*. Acad. Press. New York, 1948.
378. Schmorl A. u. Ingier Y., D. Arch. f. Klin. Med., 1911, t. 104, p. 111.
379. Schunk J. u. Cornelius H. W., Z. ges. exper. Med., 1952, t. 120, p. 101.
380. Selye H., *Stress*. Acta medica Publishers, Montreal, 1950.
381. Senkievici I. V., Fiziol. jurn. SSSR, 1950, nr. 5, p. 558.
382. Seredina M. I., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1953, nr. 1, p. 99.
383. Şereşevski N., Med. rabotnik, 1950, nr. 5, p. 2.
384. — Klin. med., 1951, nr. 5, p. 7.
385. Simms E., Pfeitenberger M. a. Heinbecker P., Endocrinology, 1951, t. 49, p. 45.
386. Skavera G. I. i Kuznețov A. I., Vracebn. Delo, 1952, nr. 18, p. 26.
387. Sloan L. H. a. Schlesinger R., Arch. Neurol. a. Psych., 1950, t. 63, p. 517.
388. Slonim A. D., Usp. sovrem. biol., 1937, nr. 4, p. 283.
389. — Fiziol. jurn. SSSR, 1938, t. 15, p. 87.

Scanned with OKEN Scanner

390. Smirnov V. N., Biul. eksper. biol. i med., 1941, nr. 1—2.
391. — Biul. eksper. biol. i med., 1941, nr. 7—8.
392. Sokolov B., C. R. Ass. Anat., 25-e Réum., 1935, p. 378.
393. Solotkin A., Proc. J. Congr. Russ. Zool. Hist. Leningrad, 1923, p. 215.
394. Solomon D. H. a. Shok N. W., Gherontol., 195[illegible] t. 5, p. 302.
395. Soovei M. I., Biul. eksper. biol. i med., 1939, t. 7, p. 358.
396. — Biul. eksper. biol. i med., 1949, nr. 4.
397. Soulié A., *Recherches sur le développement des capsules surrénales chez les vertébrés supérieurs*. Teză, Paris, 1903.
398. Speranskaia E. N., Vestnik Leningradskogo univer., 1950, nr. 5.
399. Speranski A. D., *Bazele experimentale pentru teoria medicinei*. Ed. de stat pentru literatura medicală, București, 1948.
400. Spirov M., Arh. rus. Anat., Istol., Embriol., 1930, nr. 2, p. 87.
401. Staemler M., Beitr. z. Path. Anat., 1833, t. 23, p. 339.
402. Stamatiade A., *Lésions des surrénales dans diverses maladies*. Teză. București, 1907.
403. Stănescu V. și Stan M., Rev. științ. med., med. int., 1952, nr. 5.
404. Sterescu N., Rosner B., Costiner E., Vaisler L. și Săndulescu D., Bul. științ. Acad. R.P.R., Secțiunea de științe medicale, t. 4, nr. 3, iulie-august—septembrie 1952.
405. Sterescu N., Vaisler L. și Costiner E., Bul. științ. Acad. R.P.R., Secțiunea de științe medicale, t. VI, nr. 2, aprilie—mai—iunie 1954, p. 463.
406. Stewart R. a. Rogoff J. M., Pharmac. exper. Ther., 1917, t. 9, p. 393.
407. Stöhr Ph. jr., Z. Anat., 1935, t. 104, p. 11.
408. Stroikov I. N., Fiziol. jurn. SSSR, 1953, nr. 3, p. 359.
409. Sultev G. P., Klin. med., 1951, nr. 12, p. 42.
410. — Sov. med., 1952, nr. 5, p. 45.
411. Sutova N. T., Arhiv patol., 1952, nr. 5, p. 21.
412. Suzuki T. a. Saito K., Tohoku J. experim. Med., 1951, t. 54, p. 309.
413 — Bull. int. Ass. Sci. Bohême, 1905, t. 5, p. 344.
414. Swale Vincent, *The Suprarenal Capsules in the Lower Vertebrates*. Birmingham, 1895.
415. Swinyard C. A., Anat. Rec., 1937, t. 68, p. 417.
416. — Anat. Rec., 1943, t. 87, p. 141.
417. Szymonovicz R., Pflügers Arch., 1896, p. 87.
418. Takamine R., Amer. J. Physiol., t. 45, p. 108.
419. Tarantino C., Folia Endocrinologica, 1951, t. 4, p. 197
420. Teodosiev A., Russki vraci, 1905, nr. 7, p. 135.
421. Tiuhno E. I., Klin. med., 1952, nr. 5, p. 77.
422. Tonutti E., Les annales d'Endocrinologie, 1951, nr. 4, p. 481.
423. Torda C. a. Wolff H. G., Amer. J. Physiol., 1950, t. 165, p. 534.
424. — Amer. J. Physiol., 1952, t. 168, p. 406.
425. Török J., Acta Morphol., Budapesta, 1951, t. 1, p. 231.
426. Tournade A., *Les glandes surrénales*, în Roger-Binet, *Traité de Physiologie*, Masson, Paris, 1939, t. [illegible]
427. Tournade A. et Malméjac J., Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique, 1930, t. 38, p. 653.
428. Tournade A. et Rocchisani L., C. R. Soc. Biol., 1934, t. 116, p. 207.
429. Tournade A., Chevillot M. et Chardon G., C. R. Soc. Biol., 1938, t. 128, p. 165.
430. Ulianov M. L., Klin. med., 1953, nr. 9, p. 52.
431. Uotila U., Anat. Rec., 1939, t. 75, p. 439.
432. Utevski M. A. i Butom M. I., Biohimiia, 1952, nr. 2, p. 14.
433. Vasilescu C., Bull. Soc. Roum. Neurol. Psych., 1922, nr. 2, p. 41.
434. Vasiliev G. A., Arhiv. patol., 1951, nr. 5, p. 86.
435. Vasiukova E. A., Klin. med., 1952, nr. 3, p. 19.
436. — *Țerebralno-ghipofizarnie zabolevaniia*. Medghiz, Moscova, 1952.
437. Vecitomov M., Neurol. vestnik Kazan, 1910, t. 17, p. 1.
438. Velican C., Bull. Acad. Méd. Roum., 1943, t. 13, nr. 1—2, p. 27.
439. — Wien. Klin. Wschr., 1944, t. 94, p. 108, nr. 9—10.

Scanned with OKEN Scanner

440. Velican C., Arch. d'Anat. microscop., 1946, t. 36, p. 316, nr. 4.
441. — Les annales d'Endocrinol., 1947, t. 3, nr. 6, p. 495.
442. — Acta Endocrinologica, București, 1947, t. 13, nr. 2, p. 18.
443. — Acta Endocrinologica, București, 1947, t. 13, nr. 2, p. 63.
444. — Arch. d'Anat. microscop., 1948, t. 37, nr. 1, p. 28.
445. — Les annales d'Endocrinol., 1948, t. 9, nr. 1, p. 1.
446. — Arch. d'Anat. microscop., 1948, t. 37, p. 73, nr. 2.
447. — Les annales d'Endocrinol., 1948, t. 9, nr. 6, p. 514.
448. — Folia Endocrinologica, 1949, t. 2, p. 91.
449. — Folia Endocrinologica, 1949, t. 2, p. 99.
450. — Bull. Histol. appl., 1949, t. 8, nr. 2, p. 89.
451. — Bull. Histol. appl., 1949, t. 9, nr. 3, p. 194.
452. — Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria ştiinţe medicale, t. I, nr. 5, aprilie 1949.
453. — Bull. Histol. appl., 1950, t. 10, p. 79.
454. — Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria ştiinţe medicale, t. I, nr. 8, iulie 1949 p. 667.
455. — Studii şi cercetări de endocrinol., an II, nr. 1—4, ianuarie—decembrie 1951, p. 49.
456. Velican C., Patrulius D. et Lupu A., Bull. Mém. Hôp. Bucarest, 1944, nr. 1—2, p. 12.
457. Velican C. et Velican E., Arch. d'Anat. microscop., 1949, t. 38, nr. 1, p. 38.
458. Velican C. şi Velican E., Bul. ştiinţ. Acad. R.P.R., Seria ştiinţe medicale, 1949, t. 1, nr. 5, p. 495.
459. Vinogradov N. V. i Raiser M., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1953 nr. 1, p. 77.
460. Verne J. et Léger L., Annat. pathol., 1938, t. 15, p. 94.
461. Vogt M., J. Physiol., 1944, t. 103, p. 317.
462. — J. Physiol., 1947, t. 106, p. 394.
463. — J. Physiol., 1951, t. 116, p. 465.
464. Volkova I. K. i Kibiakov A. V., Fiziol. jurn. SSSR, 1945, nr. 2, p. 131.
465. Vvedenski N. E., Secenov I. M., Pavlov I. P. i Vvedenski N. E., *Fiziologhiia nervnoi sistemî.* Medghiz, Moscova, 1952.
466. Williams R. G., Amer. J. Anat., 1947, t. 81, p. 199.
467. Wells L. J., Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 1946, t. 63, p. 417.
468. Wotton R. M. a. Zwemmer L. R., Anat. Rec., 1943, t. 86, p. 409.
469. Young J. Z., J. of Anat., 1939, t. 73, p. 540.
470. Zavadovski B. M., Vestnik endokrinol., 1935, nr. 1, p. 91.
471. Zilov G. N. i Kullanda G. M., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 6, p. 812.
472. Zizine A. et Zizine L., C. R. Soc. Biol., 1952, t. 149, p. 1089.
473. Zubkov A. A., Usp. sovrem. biol., 1940, nr. 6, p. 627.
474. Zubkov A. A. et Zilov G. N., Biul. eksper. biol. i med., 1937, nr. 4, p. 538.
475. Zuckerkandl E., *Die Entwicklung der chromafinen Organe und der Nebenniere,* în *Handbuch der Entwl. des Menschen.* Keibel u. Mall. Berlin, 1911.
476. Zurabaşvili A. D., Jurnal vîsşei nervnoi deiatelnosti, 1952, nr. 3, p. 325.

TABLA DE MATERII

	Pag.
Prefață	5
Introducere	7
I. Istoric	9
II. Rolul sistemului nervos în formarea glandei suprarenale	21
A. Observații filogenetice	21
B. Observații ontogenetice	28
III. Rolul sistemului nervos în dezvoltarea glandei suprarenale	36
A. Alcătuirea organului endocrin neuro-epitelial	36
B. Apariția unor dispozitive speciale de reglare nervoasă	63
1. Dispozitivele de reglare a circulației aferente	63
2. Dispozitivele de reglare a circulației eferente	67
3. Dispozitivele de reglare de tipul circulațiilor porte	70
4. Dispozitivele de reglare a circulației intranervoase	75
5. Dispozitivele de reglare a proceselor de neurocrinie	78
6. Dispozitivele de reglare a cantității de parenchim secretor	83
IV. Rolul sistemului nervos în funcționarea glandei suprarenale	87
A. Mecanismul nervos de secreție și acțiune a hormonilor medulari	97
B. Mecanismul nervos de secreție și acțiune a hormonilor corticali	107
1. Căile centrifuge eficiente sau calea nervoasă de reglare a secreției corticalei	117
2. Căile centrifuge reactivante sau căile neuro-umorale de reglare a secreției corticosuprarenalei	118
3. Calea reactivantă accesorie	122
V. Rolul sistemului nervos în patologia glandei suprarenale	135
A. Date anatomo-clinice	135
B. Considerații etio-patogenice	149
Încheiere	159
Bibliografie	165

T. 737

Dat la cules 10.10.1955. Bun de tipar 13,04.1956. Tiraj 2700. Hîrtie semivelină 65 g.m². Format 16/70 × 100. Coli editoriale 16,2. Coli de tipar 11 1/4; planșe 26 tipărite la tipo. A 03495/1955.
Indicele de clasificare pentru biblioteci mari: 612.44:612.8. Indicele de clasificare pentru biblioteci mici; 612.4.

Tiparul executat sub comanda nr. 45, de Intrepr. poligrafică nr. 3. B-dul 6 Martie nr. 29, București, R. P. R.

Scanned with OKEN Scanner